


Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2404      Pag. 1 van 22	

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycofenolaatmofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Lichtblauw/perzikkleurige harde capsule maat 1, 18,9 mm ± 0,5 mm in lengte met MMF gedrukt in de kap en 250 op het centrale deel van de capsule, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Mycofenolaatmofetil Aurobindo wordt gebruikt samen met cyclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo dient te worden gestart en vervolgd door een terzake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

#### Dosering


#### Toepassing bij niertransplantatie

##### *Volwassenen*

De behandeling dient te worden gestart binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 gram (dagelijkse dosis 2 gram).

##### *Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar*

De aanbevolen dosis Mycofenolaatmofetil is 600 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 gram per dag). Capsules dienen uitsluitend te worden voorgeschreven aan patiënten met een lichaamsoppervlak van tenminste 1,25 m<sup>2</sup>. Aan patiënten met een lichaamsoppervlak van 1,25 tot 1,5 m<sup>2</sup> kunnen mycofenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 gram). Aan patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 1,5 m<sup>2</sup> kunnen mycofenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 gram (dagelijkse dosis 2 gram). Omdat sommige bijwerkingen in deze leeftijdsgroep met een grotere frequentie optreden (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking nodig zijn; dit

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2404      Pag. 2 van 22

maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in overweging te nemen.

#### *Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar*

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en de effectiviteit bij kinderen jonger dan 2 jaar. Deze zijn onvoldoende om een doseringsrichtlijn te geven en daarom wordt toepassing bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

#### Toepassing bij harttransplantatie

##### *Volwassenen*

De behandeling dient te worden gestart binnen 5 dagen na transplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is twee maal daags 1,5 gram (dagelijkse dosis 3 gram).

##### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

#### Toepassing bij levertransplantatie

##### *Volwassenen*

De eerste 4 dagen na de levertransplantatie dient intraveneus Mycofenolaatmofetil te worden toegediend, gevolgd door starten met toediening van oraal Mycofenolaatmofetil Aurobindo zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1,5 gram (dagelijkse dosis 3 gram).

##### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

#### Toepassing bij speciale populaties

##### *Ouderen*

De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 gram bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 gram bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

##### *Verminderde nierfunctie*

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstige chronisch gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 gram te worden vermeden. Deze patiënten dienen ook zorgvuldig te worden geobserveerd.


Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronisch gestoorde nierfunctie.

##### *Ernstige verminderde leverfunctie*

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronisch gestoorde nierfunctie.

##### *Behandeling tijdens afstotingsepisoden*

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van Mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2404      Pag. 3 van 22

een onderbreking van de toediening van Mycofenolaatmofetil Aurobindo is niet vereist. Er is geen reden voor dosisaanpassing van Mycofenolaatmofetil Aurobindo na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van eerste of refractaire afstoting bij pediatrische transplantatiepatiënten.

#### Wijze van toediening

##### Orale toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel  
Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen mycofenolaat mofetil capsules niet worden geopend of vermalen om inademing of direct contact van de huid of slijmvliezen met de poeder in de mycofenolaat mofetil capsules te vermijden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Mycofenolaat mofetil mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoelighedsreacties op mycofenolaat mofetil zijn waargenomen (zie rubriek 4.8). Mycofenolaat mofetil mag niet gegeven worden aan vruchtbare vrouwen die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Behandeling met mycofenolaat mofetil mag niet gestart worden bij vruchtbare vrouwen zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).

Mycofenolaat mofetil mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).


Mycofenolaat mofetil Aurobindo mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Neoplasmata

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder Mycofenolaatmofetil Aurobindo, bestaat een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt meer gerelateerd aan de intensiteit en duur van de immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel. Als algemeen advies om het risico van huidkanker te minimaliseren geldt beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.

##### Infecties

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2404

Pag. 4 van 22

Patiënten die Mycofenolaatmofetil Aurobindo krijgen, dienen geïnstrueerd te worden elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere manifestatie van beenmergdepressie onmiddellijk te melden.

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Mycofenolaatmofetil Aurobindo, bestaat een verhoogd risico op opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML)). Gevallen van hepatitis door reactivatie van hepatitis B of hepatitis C zijn gemeld in patiënten die drager zijn en behandeld werden met immunosuppressiva. Deze infecties worden vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen tot ernstige of fatale situaties leiden, waarop artsen bedacht moeten zijn bij het stellen van de differentiaaldiagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem bij wie de nierfunctie achteruitgaat of die neurologische symptomen vertonen. Mycofenolzuur heeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten, daarom kan een verhoogde ernst van COVID-19 optreden en passend medisch ingrijpen moet worden overwogen.


Er zijn meldingen geweest van hypogammaglobulinaemia gepaard gaand met recidiverende infecties bij patiënten die Mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In enkele gevallen resulteerde het omschakelen van Mycofenolaatmofetil naar een alternatief immunosuppressivum in weer normale serum IgG-concentraties. Bij patiënten met Mycofenolaatmofetil, die recidiverende infecties ontwikkelen, moeten de serum immunoglobulinen worden gemeten. In geval van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinaemia dienen passende klinische acties te worden overwogen, rekening houdend met de sterke cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen geweest van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die Mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In enkele gevallen resulteerde het omschakelen van Mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de symptomen van de luchtwegen. Het risico op bronchiëctasie kan worden gekoppeld aan hypogammaglobulinaemia of naar een direct effect op de longen. Er zijn ook meldingen van geïsoleerde gevallen van interstitiële longziekte en longfibroses, waarvan sommige met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om patiënten die aanhoudende longaandoeningen ontwikkelen, zoals hoesten en ademnood, worden onderzocht.

### Bloed en immuunsysteem

Patiënten die Mycofenolaatmofetil Aurobindo krijgen, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan Mycofenolaatmofetil Aurobindo zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die Mycofenolaatmofetil Aurobindo gebruiken, dient eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld te worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt (absolute neutrofielentelling  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kan het nodig zijn de toediening van Mycofenolaatmofetil Aurobindo te onderbreken of te stoppen.

Gevallen van Pure Red Cell Aplasia (PRCA) zijn gemeld bij patiënten behandeld met Mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva. Het mechanisme voor Mycofenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA kan verdwijnen door verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met Mycofenolaatmofetil. Veranderingen van de behandeling

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2404      Pag. 5 van 22	

met Mycofenolaatmofetil dient allen ondernomen te worden onder adequaat toezicht bij ontvangers van een transplantaat om het risico op transplantaat afstoting te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die Mycofenolaat mofetil Aurobindo krijgen, dienen geïnstrueerd te worden elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere manifestatie van beenmergfalen onmiddellijk te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakt vaccin dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5). Influenzavaccinatie kan van waarde zijn. Voorschrijvers worden verwezen naar de nationale richtlijnen voor influenzavaccinatie.

### Gastro-intestinaal

Mycofenolaat mofetil is in verband is gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen aan het spijsverteringsstelsel, waaronder niet frequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Mycofenolaatmofetil Aurobindo aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte aan het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaatmofetil Aurobindo is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-tranferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmiller-syndroom.

### Interacties

Voorzichtigheid is geboden bij het overgaan op combinatietherapie van leefregels en immunosuppressiva, die invloed hebben op de enterophepatische kringloop van MPA's, bijv. ciclosporine naar anderen geneesmiddelen zonder dit effect bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, omdat dit zou kunnen leiden tot verminderde werkzaamheid van MPA. Geneesmiddelen die invloed hebben op de werkzaamheid van de enterohepatische kringloop van MPA's, (bijv. cholesteramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt omdat ze het plasma niveau en de werkzaamheid van Mycofenolaatmofetil Aurobindo verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).


Het wordt aanbevolen Mycofenolaat mofetil Aurobindo niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht.

De baten- risicoverhouding van Mycofenolaatmofetil in combinatie met sirolimus is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.5).

### Speciale populaties

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals bepaalde infecties (waaronder weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijk gastro-intestinale bloedingen en pulmonair oedeem, vergeleken met jongere personen (zie rubriek 4.8).

### Teratogene effecten

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2404      Pag. 6 van 22
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaat mofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is mycofenolaat mofetil gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op de risico's en moeten de in rubriek 4.6 beschreven aanbevelingen (waaronder anticonceptiemethoden, zwangerschapstesten) volgen zowel vóór, tijdens als na de behandeling met mycofenolaat mofetil. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

#### Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden tenminste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat mofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie sectie 4.6.

#### Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënten informatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vruchtbare vrouwen en, indien nodig, aan mannelijke patiënten.

#### Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens de behandeling of tot ten minste 6 weken na het stoppen met mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.


#### Mycofenolaatmofetil Aurobindo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Aciclovir

Bij toediening van Mycofenolaatmofetil met aciclovir werden hogere aciclovir-plasmaconcentraties waargenomen dan in vergelijking met toediening van alleen aciclovir. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij nierfunctiestoornissen, bestaat de mogelijkheid dat Mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan (bijvoorbeeld valaciclovir), met elkaar

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2404      Pag. 7 van 22

concurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

#### Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Verlaging van MPA blootstelling is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium en aluminiumhydroxides en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, werden toegediend samen met Mycofenolaatmofetil. Bij het vergelijken van waarden van transplantaatafstoting of waarden van verlies van het transplantaat tussen Mycofenolaatmofetil patiënten die PPI's gebruiken versus Mycofenolaatmofetil patiënten die geen PPI's gebruiken waren geen significante verschillen te zien. Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van deze bevindingen naar alle antacida, omdat de vermindering in blootstelling, wanneer Mycofenolaatmofetil gelijktijdig toegediend was met magnesium en aluminiumhydroxides, aanzienlijk minder is dan wanneer Mycofenolaatmofetil gelijktijdig was toegediend met PPI's.

#### Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van Mycofenolaatmofetil Aurobindo.

#### Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige dosis Mycofenolaatmofetil van 1,5 gram aan normale gezonde vrijwilligers die waren voorbehandeld met driemaal daags 4 gram van colestyramine gedurende 4 dagen, trad er een reductie op van 40% van de AUC van MPA op (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens co-medicatie vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van Mycofenolaatmofetil Aurobindo.


#### Cyclosporine A

De farmacokinetiek van cyclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door Mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, kan daarentegen een toename in MPA AUC worden verwacht van ongeveer 30%. CsA heeft invloed op de enterohepatische kringloop van MPA's, wat leidt tot een afname van MPA blootstelling van 30 – 50% bij niertransplantatie patiënten die worden behandeld met Mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en een soortgelijke doses mycophenolate mofetil kregen (zie ook paragraaf 4.4). Verwacht wordt dat de blootstelling MPA veranderd wanneer overgeschakeld wordt van CsA naar een andere immunosuppressiva die geen interactie heeft met de enterohepatische kringloop van MPA's.

Antibiotica die  $\beta$ -glucuronidase-producerende bacteriën in het darmkanaal elimineren (bijv. aminoglycoside-, cefalosporine-, fluoroquinolon- en penicilline-antibiotica) kunnen interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPAG/MPA, met een verminderde systemische blootstelling aan MPA tot gevolg. Informatie over de volgende antibiotica is beschikbaar:

#### *Ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur*

In de dagen onmiddellijk na de start van orale ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij voortzetting van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale blootstelling aan MPA. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2404

Pag. 8 van 22

van transplantaadysfunctie een aanpassing van de dosering van Mycofenolaatmofetil Aurobindo normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

#### *Norfloxacin en metronidazol*

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer Mycofenolaatmofetil Aurobindo gelijktijdig werd gebruikt met norfloxacin danwel metronidazol. Echter, de combinatie van norfloxacin en metronidazol verlaagde de blootstelling aan MPA met ongeveer 30% na een enkelvoudige dosis Mycofenolaatmofetil Aurobindo.

#### *Trimethoprim/sulfamethoxazol*

Er is geen invloed op de biologische beschikbaarheid van MPA waargenomen.

#### Geneesmiddelen die glucuronidering beïnvloeden (bijv. isavuconazol, telmisartan)

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de glucuronidering van MPA beïnvloeden kan de blootstelling aan MPA veranderen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met Mycofenolaatmofetil Aurobindo toegediend worden.

#### Isavuconazol

Een verhoging van de blootstelling aan MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) van 35% werd gezien bij gelijktijdig gebruik van isavuconazol.

#### Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en Mycofenolaatmofetil resulteerde in een daling van de concentratie MPA van ongeveer 30%, Telmisartan verandert de uitscheiding van MPA door het versterken van PPAR gamma (peroxisoom proliferator geactiveerde receptor gamma), wat resulteert in een verhoogde uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9) expressie en activiteit. Bij het vergelijken van de afstotingswaarde, de waarde van transplantaat verlies of bijwerking profielen tussen Mycofenolaatmofetil patiënten, met en zonder gelijktijdige inname van telmisartan, werden geen klinische veranderingen van farmacokinetische interactie tussen de geneesmiddelen gezien.

#### Ganciclovir

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal Mycofenolaatmofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Mycofenolaatmofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan er vanuit worden gegaan dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire secretie) zal leiden tot een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir. Een wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van MPA wordt niet verwacht en aanpassing van de dosis van Mycofenolaatmofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie Mycofenolaatmofetil en ganciclovir of de prodrugs ervan (bijvoorbeeld valganciclovir) samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.


#### Orale contraceptiva

De farmacokinetiek en de farmacodynamiek van orale contraceptiva werden niet beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van Mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 5.2).

#### Rifampicine

Bij patiënten die geen cyclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met Mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen MPA blootstelling ( $AUC_{0-12\text{ u}}$ ) van 18% tot



Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404

Pag. 9 van 22

70%. Aanbevolen wordt om de MPA-spiegels te controleren en de Mycofenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden bij gelijktijdig gebruik van rifampicine.

#### Sevelameer

Afname in MPA  $C_{max}$  en AUC (0-12h) met respectievelijk 30% en 25% werd waargenomen, bij gelijktijdig gebruik van Mycofenolaatmofetil en sevelameer, zonder klinische consequenties (bijvoorbeeld orgaanafstoting). Aanbevolen wordt om Mycofenolaatmofetil minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens over gebruik van Mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

#### Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie Mycofenolaatmofetil en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en  $C_{max}$  van MPA, de actieve metabooliet van Mycofenolaatmofetil, niet significant beïnvloed te worden door gelijktijdig gebruik van tacrolimus. Er werd echter een toename van ongeveer 20% in de AUC van tacrolimus gezien, wanneer meervoudige doses Mycofenolaatmofetil (1,5 gram tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatie patiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door Mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.4).

#### Levend vaccin

Levende vaccins dienen niet te worden toegediend aan patiënten met een verminderde immuunrespons. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie ook rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### Potentiële interacties

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaatmofetil bij apen is de AUC van MPAG 3-voudig verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd.


## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet vermeden worden tijdens gebruik van mycofenolaat. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden tenminste één effectieve vorm van anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van verschillend vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

### Zwangerschap

Mycofenolaat mofetil Aurobindo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om transplantaatafstoting te voorkomen. De behandeling mag niet gestart worden zonder een negatieve uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten.

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2404      Pag. 10 van 22

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op het toegenomen risico van zwangerschapsafbreking en congenitale misvormingen bij het begin van de behandeling en moeten voorlichting krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Vóór het starten van de behandeling met Mycofenolaat mofetil Aurobindo moeten vruchtbare vrouwen twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urine- zwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIU / ml om onopzettelijke blootstelling van de embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om de tweede test uit te voeren 8 – 10 dagen na de eerste test. Bij transplantatie van een orgaan van een overleden donor, als het niet mogelijk is om twee testen uit te voeren 8-10 dagen na elkaar voordat de behandeling begint (vanwege het tijdstip waarop het orgaan beschikbaar komt), moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd direct voor het starten van de behandeling met een tweede test 8-10 dagen later. Zwangerschapstesten moeten herhaald worden indien klinisch geïndiceerd (bijv. bij vermelding van een onderbreking in het gebruik van anticonceptie). De resultaten van alle zwangerschapstesten moeten besproken worden met de patiënt. Patiënten moeten de instructie krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten, met een verhoogd risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap:


- Spontane abortus is gemeld bij 45-49% van de zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, vergeleken met een gemelde incidentie van 12-33% bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die behandeld werden met immunosuppressiva anders dan mycofenolaatmofetil.
- Meldingen in de literatuur laten zien dat misvormingen voorkwamen bij 23 tot 27% van de levendgeborenen na blootstelling van vrouwen aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap (vergeleken met 2 tot 3% bij levendgeborenen in de algemene populatie en circa 4 tot 5% bij de levendgeborenen van patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die behandeld werden met immunosuppressiva anders dan mycofenolaatmofetil).

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan Mycofenolaat mofetil Aurobindo in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:

- Afwijkingen van het oor (bijv. afwijkend gevormd of niet aanwezig uitwendig oor), atresie van de uitwendige gehoorgang (middenoor);
- Aangezichtsmisvormingen zoals hazenlip, gespleten verhemelte, micrognathia en hypertelorisme van de oogkassen;
- Afwijkingen van het oog (bijv. coloboma);
- Congenitale hartaandoeningen zoals atrium- en ventrikel-septumdefecten;
- Misvormingen van de vingers (bijv. polydactylie, syndactylie);
- Tracheo-oesofageale misvormingen (bijv. slokdarmatresie);
- Misvormingen van het zenuwstelsel zoals spina bifida;
- Nierafwijkingen.

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

- Microftalmie;
- Congenitale choroïdplexuscyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404

Pag. 11 van 22

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

#### Borstvoeding

Beperkte gegevens tonen aan dat mycofenolzuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen door mycofenolzuur bij kinderen die borstvoeding krijgen, is Mycofenolaatmofetil Aurobindo gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

#### Mannen

De beperkte beschikbare klinische gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien na paternale blootstelling aan mycofenolaatmofetil.

Mycofenolzuur heeft krachtige teratogene effecten. Het is niet bekend of mycofenolzuur in het sperma terecht komt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolzuur die bij vrouwen overgebracht zou kunnen worden zo laag is dat het waarschijnlijk geen effect zou hebben. In dieronderzoek is aangetoond dat mycofenolaat genotoxisch is bij iets hogere concentraties dan de therapeutische blootstellingen bij de mens, waardoor het risico van genotoxische effecten op spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiële risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Vruchtbaarheid

Mycofenolaatmofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot 20 mg/kg/dag. De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 2 - 3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en met 1,3 - 2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. In een onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten veroorzaakten orale doses van 4,5 mg/kg/dag misvormingen (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) in de eerste generatie nakomelingen in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. Er was geen duidelijk effect op vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren noch bij de volgende generatie.


#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Mycofenolaatmofetil Aurobindo heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mycofenolaatmofetil Aurobindo kan slaperigheid, verwarring, duizeligheid, tremors of hypotensie veroorzaken en daarom moet patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diarree (tot 52,6%), leukopenie (tot 45,8%), bacteriële infecties (tot 39,9%) en braken (tot 39,1%) waren enkele van de meest voorkomende en/of meest ernstige bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van Mycofenolaat mofetil Aurobindo in combinatie met ciclosporine en

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2404    Pag. 12 van 22


corticosteroïden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 1. De corresponderende frequentie categorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, lever- en harttransplantatiepatiënten apart weergegeven.

**Tabel 1 Samenvatting van de bijwerkingen die opgetreden zijn bij patiënten die met Mycofenolaatmofetil Aurobindo behandeld werden in klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen.**


<b>Bijwerkingen</b>	<b>Niertransplantatie</b>	<b>Levertransplantatie</b>	<b>Harttransplantatie</b>
<b>MedDRA-systeem/orgaanklasse</b>	Frequentie	Frequentie	Frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)</b>			
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia (PRCA)</i>	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		


Rev.nr. 2404

Pag. 13 van 22

Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtafname	Vaak	Vaak	Vaak
<b>Psychische stoornissen</b>			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak	Vaak
Dysgeusie	Soms	Soms	Vaak
<b>Hart aandoeningen</b>			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokele	Soms	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen</b>			
Bronchiëctasie	Soms	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Longfibrose	Zeer zelden	Soms	Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2404    Pag. 14 van 22

Oesofagitis	Vaak	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms	Vaak
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak	Soms
Stomatitis	Vaak	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms	Zeer vaak
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak	Soms
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hernia	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
De novo purine synthesis inhibitors-associated	Soms	Soms	Soms

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2404    Pag. 15 van 22

acute inflammatory syndrome			
-----------------------------	--	--	--

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder dit middel, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergeleken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

### Infecties

Alle patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld hebben een verhoogd risico op bacteriële, virale en schimmelinfecties (waarvan sommige een fatale afloop kunnen hebben), waaronder infecties veroorzaakt door opportunistische agentia en reactivatie van latente virussen. Het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting (zie rubriek 4.4). De meest ernstige infecties waren sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infecties. In vergelijkende klinische studies bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaatmofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, CMV-viremie/syndroom en Herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

### Bloed- en Lymfestelselaandoeningen


Cytopenieën, waaronder leukopenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie, zijn bekende risico's geassocieerd met mycofenolaat mofetil en kunnen leiden tot of bijdragen aan het ontstaan van infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4). Agranulocytose en neutropenie zijn gemeld, daarom wordt het aangeraden om patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van Pure Red Cell aplasie (PRCA) zijn gemeld bij patiënten behandeld met Mycofenolaatmofetil (zie rubriek 4.4).

Geïsoleerde gevallen van abnormale neutrofiel morfologie, waaronder de verworven Pelger Huet anomalie, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Mycofenolaatmofetil. Deze veranderingen worden niet geassocieerd met een verminderde neutrofiel functie. Deze veranderingen kunnen een 'left shift' suggereren in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken, die misschien per ongeluk kunnen worden geïnterpreteerd als een teken van infectie bij immunosuppressieve patiënten zoals bij de patiënten die Mycofenolaatmofetil ontvangen.

### Maagdarmstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmstelselaandoeningen waren zweren en bloedingen, welke bekende risico's zijn die geassocieerd worden met mycofenolaatmofetil. Mond-, slokdarm-, maag-, duodenale en intestinale zweren, vaak verergerd door bloedingen, alsmede hematemese, melena en gastritis en colitis gepaard gaande met bloedingen werden vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. De meest voorkomende maagdarmstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken.

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404

Pag. 16 van 22

Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaatmofetil-gerelateerde diarree liet op zichzelf staande gevallen van villusatrofie (zie rubriek 4.4)

#### *Overgevoeligheid*

Er zijn overgevoelighedsreacties gemeld, inclusief angioneurotisch oedeem en anafylactische reacties.

#### *Zwangerschap, perinatale periode en puerperium*

Gevalen van spontane abortus zijn gemeld bij patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, voornamelijk tijdens het eerste trimester; zie rubriek 4.6.

#### *Congenitale misvormingen*

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan Mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Er zijn meldingen van geïsoleerde gevallen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose bij patiënten behandeld met Mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva, waarvan sommige met fatale afloop.

Er zijn eveneens meldingen van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Hypogammaglobulinaemia is gemeld bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werden zeer vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. Skeletspierpijn zoals myalgie, en nek- en rugpijn werden ook zeer vaak gemeld.

De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome is beschreven op basis van ervaring na het in de handel brengen als een paradoxale pro-inflammatoire reactie geassocieerd met mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur, gekenmerkt door koorts, artralgie, artritis, spierpijn en verhoogde inflammatoire markers. Case reports in de literatuur beschreven snelle verbetering na het stoppen met het geneesmiddel.

### **Speciale populaties**


#### *Pediatrische patiënten*

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m<sup>2</sup> mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatriese populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

#### *Ouderen*

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van



Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404 Pag. 17 van 22

immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastrointestinale bloedingen en longoedeem.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering met Mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van Mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem en de gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie kan vergroten (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo te worden onderbroken of de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Er wordt niet verwacht dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG worden verwijderd.

Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: immunosuppressieve middelen,  
ATC code: L04AA06.


#### Werkingsmechanisme

Mycofenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele inhibitor van IMPDH en inhibeert daarom de *de novo* route van guanosinenucleotidesynthese zonder incorporatie in DNA. Omdat T- en B-lymfocyten kritisch afhankelijk zijn voor hun proliferatie van *de novo* synthese van purines, terwijl andere celtypes gebruik kunnen maken van de salvage-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

Bovenop het remmen van IMPDH met als gevolg deprivatie van lymfocyten, heeft MPA ook invloed op cellulaire checkpoints die verantwoordelijk zijn voor de metabolische programmering van lymfocyten. Het is, met gebruik van humane CD4+ T-cellen, aangetoond dat door MPA transcriptieactiviteiten in lymfocyten verschuiven van een proliferatieve staat naar katabole processen die relevant zijn voor metabolisme en overleving en leiden tot een anergische staat van T-cellen, waarbij de cellen niet meer reageren op hun specifieke antigenen.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

##### Absorptie

<b>Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules</b>	<b>RVG 102222</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2404    Pag. 18 van 22

Na orale toediening ondergaat Mycofenolaatmofetil een snelle en uitgebreide absorptie en een totaal presysteemisch metabolisme tot de actieve metaboliet MPA. Zoals is gebleken uit de suppressie van de acute afstoting na niertransplantatie, hangt de immunosuppressieve werking van Mycofenolaatmofetil samen met de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal Mycofenolaatmofetil, gebaseerd op de AUC van MPA, is 94% in verhouding tot intraveneus Mycofenolaatmofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van Mycofenolaatmofetil bij toediening tweemaal daags van doses van 1,5 gram aan niertransplantatiepatiënten. De  $C_{max}$  van MPA was echter 40% lager in aanwezigheid van voedsel. Mycofenolaatmofetil is na orale toediening systemisch niet meetbaar in het plasma.

#### Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Een reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40% wordt in verband gebracht met de gelijktijdige toediening van colestyramine (driemaal daags 4 gram), wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat. Bij klinisch relevante concentraties wordt MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine.

In de vroege post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de  $C_{max}$  ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

#### Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) naar de inactieve vorm fenolglucuronide van MPA (MPAG). In vivo wordt MPAG weer omgezet naar MPA via de enterohepatische kringloop. Een kleine hoeveelheid acylglucuronide (AcMPAG) wordt ook gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en zorgt vermoedelijk voor enkele van de bijwerkingen van MMF's (diarree, leukopenie).

#### Eliminatie


Een te verwaarlozen hoeveelheid van het middel (< 1% van de dosis) wordt als MPA uitgescheiden in de urine. Bij orale toediening van radioactief gemerkt Mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledige dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd.

Bij het belemmeren van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel, met galzuurbindende harsen zoals colestyramine, worden MPA AUC verminderd (zie paragraaf 4.9).

De beschikbaarheid van MPA's is afhankelijk van verschillende transporteurs. Organische anion-transporterende polypeptiden (OATPs) en multidrug-resistentie geassocieerd eiwit 2 (MRP2) zijn betrokken bij de beschikbaarheid van MPA's; OATP isovormen, MRP2 en borstkanker resistentie-eiwit (BCRP) zijn verbonden aan de transporters glucuronides' galexcretie. Multidrug resistentie eiwit 1 (MDR1) kan ook MPA transporteren, maar de bijdrage lijkt te beperken tot het absorptieproces. In de nier communiceren MPA en metabolieten met renale organische anion transporters.

De enterohepatische kringloop maakt het moeilijk de dispositie parameters van MPA nauwkeurig te bepalen; alleen schijnbare waarden kunnen worden bepaald. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunaandoeningen werden klaringswaarden van, bij benadering, respectievelijk 10,6 l/u en

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404

Pag. 19 van 22

8,27 l/u gezien, met een halfwaardetijd van 17 u. Bij patiënten met een transplantatie waren de gemiddelde klaringswaarden hoger (bereik 11,9 - 34,9 l/u) en de halfwaardetijden korter (5 - 11 u), met kleine verschillen tussen patiënten met nier-, lever- of harttransplantaties. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters, afhankelijk van het soort comedicatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waardoor verminderde blootstelling wordt gezien wanneer Mycofenolaat mofetil Aurobindo samen met cyclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

### Speciale populaties

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij een onderzoek met enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC-waarden waargenomen bij patiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere nierfunctiestoornis. De gemiddelde MPA AUC-waarde bij enkelvoudige dosis was echter 3 tot 6 keer hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dan bij personen met een milde nierstoornis of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van Mycofenolaatmofetil bij patiënten met ernstige chronische nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronisch gestoorde nierfunctie.

#### *Vertraagde niertransplantaatfunctie*

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA AUC (0-12 uur) vergelijkbaar met die van post-transplantatiepatiënten zonder vertraagde niertransplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC (0-12 uur) was echter 2 tot 3 maal hoger dan bij de patiënten zonder vertraagde transplantaatfunctie. Er kan een voorbijgaande toename van de vrije fractie en de concentratie van plasma-MPA voorkomen bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Dosisaanpassing van Mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

#### *Verminderde leverfunctie*

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werden de hepatische MPA-glucuronidatieprocessen relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. Effecten van een leveraandoening op dit proces hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou echter een ander effect kunnen vertonen.


#### *Pediatrische patiënten*

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 2 tot 18 jaar) aan wie  $600 \text{ mg/m}^2$  tweemaal daags oraal Mycofenolaatmofetil werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren vergelijkbaar met die bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie tweemaal daags 1 gram Mycofenolaatmofetil werd toegediend in de vroege en late post-transplantatieperiode. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

#### *Ouderen*

Bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

#### *Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken*

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2404      Pag. 20 van 22	

In een studie uitgevoerd bij 18 vrouwen (die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten), werd Mycofenolaatmofetil (tweemaal daags 1 gram) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatiecontraceptiva die ethinyloestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten. Er werd geen klinisch relevante invloed van Mycofenolaatmofetil op de ovulatiereemmende werking van de orale contraceptiva aangetoond. De serumspiegels van LH, FSH en progesteron werden niet significant beïnvloed. De farmacokinetiek van orale anticonceptiva werd niet, op klinisch relevant niveau, beïnvloed door gelijktijdige toediening van Mycofenolaatmofetil Aurobindo (zie ook rubriek 4.5).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was Mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 tot 3 maal de systemische blootstelling (AUC of  $C_{max}$ ) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 gram/dag en in 1,3 - 2 maal de systemische blootstelling (AUC of  $C_{max}$ ) waargenomen bij harttransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 3 gram/dag.

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* de muis lymfoomtest en *in vivo* de muis beenmerg micronucleustest) wezen op de mogelijkheid dat Mycofenolaatmofetil chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werking, dat wil zeggen inhibitie van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij 6 mg/kg<sup>-1</sup>/dag<sup>-1</sup> (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 mg/kg<sup>1</sup>/dag<sup>-1</sup> (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diafragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 - 3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 gram/dag bij niertransplantatie- patiënten en 0,3 - 2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 gram/dag bij harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.6).

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met Mycofenolaatmofetil bij de rat, muis, hond en aap. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk waren of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 2 gram/dag bij niertransplantatiepatiënten. Gastro-intestinale verschijnselen werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis. Gastro-intestinale en renale verschijnselen samengaan met dehydratie werden eveneens bij apen waargenomen bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van Mycofenolaatmofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Capsule:

Microkristallijne cellulose

Povidon (K-90)

Hydroxypropylcellulose

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2404    Pag. 21 van 22
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Croscarmellose-natrium  
Talk  
Magnesiumstearaat

Capsulehuls:

Gelatine  
Natriumlaurilsulfaat  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Indigokarmijn aluminium lak (E132)

Drukinkt:

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC- Aluminium blisterverpakkingen  
100 capsules  
300 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**


Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mycofenolaatmofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules zijn ingeschreven in het register onder RVG 102222

Mycofenolaat mofetil Aurobindo 250 mg, harde capsules	RVG 102222	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2404      Pag. 22 van 22

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 2010

Datum van laatste hernieuwing: 21 april 2014

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 24 april 2024.