

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycofenolaatmofetil Accord 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere flacon bevat het equivalent van 500 mg mycofenolaatmofetil (als hydrochloridezout).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot vaalwit gevriesdroogd poeder. pH in het bereik van ongeveer 2,4 tot 4,1, en osmolaliteit in het bereik van ongeveer 300 tot 340 mOsmol/kg na reconstitutie en verdunning met 5% glucose voor intraveneuze oplossing voor infusie in een concentratie van 6 mg/ml.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycofenolaatmofetil Accord is in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden geïndiceerd voor de profylaxe van acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Mycofenolaatmofetil Accord dient aangevangen en voortgezet te worden door een ter zake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

LET OP: MYCOFENOLAATMOFETIL ACCORD I.V. OPLOSSING MAG NIET TOEGEDIEND WORDEN DOOR MIDDEL VAN EEN SNELLE OF BOLUS INTRAVENEUZE INJECTIE.

Dosering

Mycofenolaatmofetil Accord 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een alternatieve doseringsvorm voor de orale vormen van mycofenolaatmofetil (capsules, tabletten en poeder voor orale suspensie) die tot maximaal 14 dagen mag worden toegediend. De eerste dosis Mycofenolaatmofetil Accord dient te worden gegeven binnen 24 uur na transplantatie.

Toepassing bij niertransplantaties:

De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Levertransplantaties:

De aanbevolen dosis Mycofenolaatmofetil Accord bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Mycofenolaatmofetil i.v. moet de eerste vier dagen na de levertransplantatie worden voortgezet; daarna dient met mycofenolaatmofetil oraal te worden begonnen zodra de patiënt dit kan

verdragen. De aanbevolen orale dosis mycofenolaatmofetil bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Gebruik bij speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen van mycofenolaatmofetil zijn niet vastgesteld. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over mycofenolaatmofetil beschikbaar over het gebruik bij niertransplantaties bij kinderen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij kinderen na een levertransplantatie.

Ouderen:

De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1g bij nier- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

Nierinsufficiëntie:

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstige chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g 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 levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis.

Ernstige leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig voor niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

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 een onderbreking van de toediening van Mycofenolaatmofetil Accord is niet vereist. 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

Na reconstitutie tot een concentratie van 6 mg/ml moet Mycofenolaatmofetil Accord toegediend worden door middel van langzame intraveneuze infusie over een periode van 2 uur via een perifere of een centrale vene (zie rubriek 6.6).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen, moet direct contact van het droge poeder of de bereide oplossingen van Mycofenolaatmofetil Accord met de huid of slijmvliezen worden vermeden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

Voor instructies over de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Mycofenolaatmofetil Accord mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheidsreacties op Mycofenolaatmofetil Accord zijn weergenomen (zie rubriek 4.8).

Mycofenolaatmofetil Accord is gecontraïndiceerd bij patiënten die allergisch zijn voor polysorbaat 80.

Mycofenolaatmofetil Accord is gecontraïndiceerd bij vruchtbare vrouwen die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Behandeling met Mycofenolaatmofetil Accord 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).

Mycofenolaatmofetil Accord is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).

Mycofenolaatmofetil mag niet worden gegeven 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 Accord, bestaat een toegenomen risico van 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. Beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Patiënten die met immunosuppressiva, waaronder Mycofenolaatmofetil Accord, worden behandeld, hebben een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, schimmel-, viraal en protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van latente virusinfecties, 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 zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities die artsen dienen te overwegen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen hebben. Mycofenolzuur heeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten, wat kan leiden tot verergering van COVID-19 en passend medisch ingrijpen moet worden overwogen.

Er zijn meldingen geweest van hypogammablobulinemie in verband met recidiverende infecties bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overschakelen van mycofenolaatmofetil op een alternatief immunosuppressivum in het naar normaal terugkeren van serum IgG-spiegels. Bij patiënten op

Mycofenolaatmofetil Accord die recidiverende infecties ontwikkelen dienen hun serumimmunoglobulinen te worden gemeten. In gevallen van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie dienen passende klinische stappen te worden overwogen waarbij rekening wordt gehouden met de potente cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn gepubliceerde rapporten over bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva ontvingen. In sommige van deze gevallen resulteerde het overschakelen van mycofenolaatmofetil op een ander immunosuppressivum in verbetering in respiratoire symptomen. Het risico van bronchiëctasie kan verband houden met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de long. Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het verdient aanbeveling om patiënten die hardnekkige pulmonale symptomen zoals hoesten en dyspneu ontwikkelen, te onderzoeken.

Bloed en immuunsysteem

Patiënten die met Mycofenolaatmofetil Accord behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan mycofenolaatmofetil zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die Mycofenolaatmofetil Accord toegediend krijgen, 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 de behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt ($ANC < 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het aangewezen zijn de toediening van Mycofenolaatmofetil Accord te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van pure red cell aplasia (PRCA) gemeld. Het mechanisme van door mycofenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling met Mycofenolaatmofetil Accord. Wijzigingen in de behandeling met Mycofenolaatmofetil Accord mogen alleen worden uitgevoerd onder strikt toezicht bij ontvangers van een transplantaat om zo het risico op orgaanafstoting te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die met Mycofenolaatmofetil Accord behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen onmiddellijk te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met Mycofenolaatmofetil Accord 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

Mycofenolaatmofetil is in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder infrequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Mycofenolaatmofetil Accord aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaatmofetil 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 wanneer bij een combinatietherapie die immunosuppressiva bevat die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bijv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Middelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA (bijv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels en de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Verwacht wordt dat Mycofenolaatmofetil Accord na intraveneuze toediening in bepaalde mate opnieuw in de enterohepatische circulatie wordt opgenomen. 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 om Mycofenolaatmofetil Accord niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht.

De baten/risico-verhouding van mycofenolaatmofetil in combinatie met sirolimus is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

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

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 mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is Mycofenolaatmofetil Accord gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd 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 Mycofenolaatmofetil Accord. 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 het duidelijke klinische bewijs dat het gebruik van mycofenolaat-mofetil tijdens de zwangerschap een groot risico inhoudt op spontane abortus en congenitale misvormingen, moet tijdens de behandeling alles in het werk worden gesteld om zwangerschap te voorkomen. Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenminste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolaat Mofetil Accord, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Het verdient de voorkeur om twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken om de kans op falen van de anticonceptie en onbedoelde zwangerschap te minimaliseren.

Zie rubriek 4.6 voor anticonceptie-adviezen voor mannen.

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 patiënteninformatie 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.

Waarschuwing over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir:

Bij co-medicatie van mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen dan werden gezien bij de toediening van aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen van MPAG (de fenolglucuronide van MPA) (MAPG toegenomen met 8 %) waren minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij nierfunctiestoornis bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding. Hierdoor kunnen verdere stijgingen van de concentraties van beide middelen optreden.

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.

Colestyramine

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

Ciclosporine A:

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) werd niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA daarentegen wordt beëindigd, kan een verhoging van de AUC van MPA van zo'n 30 % worden verwacht. CsA interfereert met de enterohepatische recycling van MPA, hetgeen resulteert in verminderde blootstellingen aan MPA met 30-50% bij patiënten die niertransplantatie hebben

ondergaan die worden behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en soortgelijke doses mycofenolaatmofetil ontvangen (zie ook rubriek 4.4). Omgekeerd zijn veranderingen in blootstelling aan MPA te verwachten wanneer patiënten van CsA worden overgeschakeld op één van de immunosuppressiva die niet interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA.

Antibiotica die β -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 van transplantaatdysfunctie een aanpassing van de dosering van mycofenolaat mofetil 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 Accord 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 mycofenolaat mofetil.

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 toegediend worden.

Isavuconazol

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

Telmisartan:

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een verlaging van MPA-concentraties van ongeveer 30%. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door het versterken van de expressie van PPAR-gamma (peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor-gamma), wat vervolgens resulteert in een versterkte uridinedifosfaat glucuronosyltransferase isoform 1A9- (UGT1A9)-expressie en activiteit. Bij het vergelijken van transplantaatafstotingspercentages, percentages van transplantaatverlies of bijwerkingenprofielen tussen patiënten met mycofenolaatmofetil met en zonder gelijktijdige telmisartan medicatie, werden geen klinische consequenties van de farmacokinetische geneesmiddelinteractie waargenomen.

Ganciclovir:

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaat en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan worden verwacht dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire uitscheidingsmechanismen) 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, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosis van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva:

De farmacokinetiek en de farmacodynamiek van orale anticonceptiva werden niet in klinisch relevante mate beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 5.2).

Rifampicine:

Bij patiënten die niet gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine, had gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil en rifampicine een verlaging van MPA-blootstelling (AUC_{0-12u}) van 18 % tot 70 % tot gevolg. Bij gelijktijdige toediening met rifampicine wordt aanbevolen om de MPA-blootstellingsniveaus te bewaken en de dosering van mycofenolaatmofetil dienovereenkomstig aan te passen om de klinische efficiëntie te handhaven.

Sevelamer:

Bij gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil en sevelamer werd een vermindering van de C_{max} van MPA van 30 % en van de AUC_{0-12u} van MPA van 25 % waargenomen, zonder dat dit klinische gevolgen had (bijv. afstoting van de graft). Het verdient echter aanbeveling om Mycofenolaatmofetil Accord minstens één uur voor of drie uur na sevelamer toe te dienen om de invloed op de absorptie van MPA te minimaliseren. Over de wisselwerking van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelamer zijn geen gegevens bekend.

Tacrolimus:

bij levertransplantatiepatiënten bij wie de behandeling met mycofenolaatmofetil en tacrolimus werd ingesteld, werden de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metabooliet van mycofenolaatmofetil, niet significant beïnvloed bij gelijktijdige toediening van tacrolimus. Als levertransplantatiepatiënten die met tacrolimus behandeld werden daarentegen meerdere doses mycofenolaatmofetil (1,5 g tweemaal daags) toegediend kregen, werd er een verhoging van ongeveer 20 % in de AUC van tacrolimus waargenomen. Bij niertransplantatiepatiënten leek de plasmaconcentratie van tacrolimus echter niet te worden beïnvloed door mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin:

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Mogelijke interacties

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en Mycofenolaat Mofetil bij apen is de AUC van MPAG driemaal 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 in de vruchtbare leeftijd

Tijdens de behandeling met mycofenolaat moet zwangerschap worden voorkomen. Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenminste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolaat Mofetil Accord, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Het verdient de voorkeur om twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken.

Zwangerschap

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

Vruchtbare vrouwelijke patiënten 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 moeten vruchtbare vrouwen twee serum- of urine-zwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml ondergaan om onopzettelijke blootstelling van een embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om de tweede test 8 – 10 dagen na de eerste test uit te voeren. Als het bij transplantaten van overleden donors niet mogelijk is om vóór het begin van de behandeling twee tests te doen met een tussenpoos van 8-10 dagen (vanwege het tijdstip dat het te transplanteren orgaan beschikbaar wordt), moet onmiddellijk voor de start van de behandeling een zwangerschapstest worden uitgevoerd, gevolgd door 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 Mycofenolaatmofetil Accord 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 atriale en ventriculaire 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.

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 mycofenolaat mofetil gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Mannen

Beperkte klinische gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op congenitale misvormingen of spontane abortus na paternale blootstelling aan mycofenolaat-mofetil.

MPA is een krachtig teratogeen. Het is niet bekend of MPA aanwezig is in het semen. Uit berekeningen op basis van gegevens uit dieronderzoek blijkt dat de maximale hoeveelheid MPA die potentieel aan een vrouw kan worden doorgegeven zo laag is, dat het onwaarschijnlijk is dat dit enig effect heeft. In dierstudies is mycofenolaat genotoxisch gebleken in concentraties die slechts iets boven de therapeutische blootstelling bij mensen lag. Derhalve kan het risico op genotoxische effecten op spermacellen niet volledig worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: Het wordt aanbevolen dat seksueel actieve mannen of hun vrouwelijke partners betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na de beëindiging van de behandeling met mycofenolaat-mofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten worden gewezen op het feit dat het verwekken van een kind potentiële risico's met zich meebrengt en deze risico's met een medische zorgverlener bespreken.

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. 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. 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

Mycofenolaat-mofetil heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mycofenolaat-mofetil 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 Mycofenolaatmofetil Accord in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden. 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 frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en 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- en levertransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen.

Bijwerkingen MedDRA-systeem-orgaanklasse	Niertransplantatie	Levertransplantatie
	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia (PRCA)</i>	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms

Ecchymose	Vaak	Vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak
Pseudolymfoom	Soms	Soms
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Acidose	Vaak	Vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak
Jicht	Vaak	Vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen		
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak
Dysgeusie	Soms	Soms
Hartaandoeningen		
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen		
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Bronchiëctasie	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak

Longfibrose	Zeer zelden	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak
Oesofagitis	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak
Stomatitis	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid	Soms	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen		
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Acne	Vaak	Vaak
Alopecia	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Vaak	Vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen		
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak

Hernia	Vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak
de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Soms	Soms

Bijwerkingen gerelateerd aan perifere veneuze infusie waren flebitis en trombose, beide waargenomen bij 4% van de patiënten die met mycofenolaat-mofetil waren behandeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaat-mofetil, 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 levertransplantatiepatiënten 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- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaat-mofetil 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 mycofenolaat-mofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Cytopeniën, 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 mycofenolaat-mofetil krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met Mycofenolaatmofetil Accord behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van Pure Red Cell Aplasia (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaat-mofetil werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van morfologisch afwijkende neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, zijn waargenomen bij patiënten die met mycofenolaat-mofetil werden behandeld. Deze veranderingen werden niet in verband gebracht met een verstoorde neutrofielenfunctie. Deze veranderingen suggereren mogelijk een "left shift" (linksverschuiving) in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische

onderzoeken, die abusievelijk geïnterpreteerd kan worden als een teken van infectie bij immunogecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaat-mofetil krijgen.

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

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, zijn gemeld.

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode

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 geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en longfibrose bij patiënten die met mycofenolaat-mofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen geweest van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen

Hypogammaglobulinemie 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

Ouderen:

In het algemeen kunnen bejaarde patiënten (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen tengevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen oudere patiënten die mycofenolaat-mofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale 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).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering met mycofenolaatmofetil bekend tijdens klinische studies en uit ervaring sinds het in de handel brengen. In veel van deze gevallen werden er geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen van overdosering waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vallen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het valt te verwachten dat een overdosering van mycofenolaatmofetil mogelijk te grote immunosuppressie en vatbaarheid voor infecties en beenmergdepressie tot gevolg heeft (zie rubriek 4.4). Als zich neutropenie ontwikkelt, moet de toediening van Mycofenolaatmofetil Accord worden onderbroken of de dosering worden gereduceerd (zie rubriek 4.4).

Het valt niet te verwachten dat klinisch significante hoeveelheden MPA of MPAG door hemodialyse worden verwijderd. Galzuur uitscheiding bevorderende stoffen zoals colestyramine kunnen MPA verwijderen door vermindering van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressieve middelen, ATC-code L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycofenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van inosine-monofosfaatdehydrogenase en remt daarom de *de novo*-route van guanosinenucleotidesynthese zonder incorporatie in DNA. Omdat T- en B-lymfocyten sterk afhankelijk zijn voor hun proliferatie van *de novo*-synthese van purines, terwijl andere celtypen 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

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt mycofenolaatmofetil snel en volledig gemetaboliseerd tot de werkzame metaboliet MPA. De moederstof, mycofenolaatmofetil is systemisch meetbaar gedurende de intraveneuze infusie. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97 % gebonden aan plasma-albumine.

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Het gelijktijdig toedienen van

colestyramine (4 g driemaal per dag) gaat samen met een reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40 %, wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat.

In de vroege posttransplantatieperiode (< 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 posttransplantatieperiode (3-6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) tot het fenolglucuronide van MPA (MPAG). In vivo wordt MPAG terug omgezet naar vrij MPA via enterohepatische recirculatie. Er wordt ook een minder belangrijk acylglucuronide (AcMPAG) gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en is mogelijk verantwoordelijk voor sommige van de bijwerkingen van mycofenolaatmofetil (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 dosis volledig teruggevonden: 93 % van de toegediende dosis in de urine en 6 % van de toegediende dosis in de faeces. 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 (> 100µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische circulatie van het middel te beïnvloeden, verminderen galzuursequestranten zoals colestyramine de AUC van MPA (zie rubriek 4.9).

De eliminatie van MPA is afhankelijk van verschillende transporters. Organische aniontransporterende polypeptides (OATP's) en "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) spelen een rol in de eliminatie van MPA; isovormen van OATP, MRP2 en "breast cancer resistance protein" (BCRP) zijn transporters die in verband worden gebracht met de uitscheiding van de glucuronides in de gal. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan MPA ook transporteren, maar de bijdrage hiervan lijkt zich te beperken tot het absorptieproces. In de nier gaan MPA en de metabolieten ervan mogelijk een interactie aan met renale organische aniontransporters.

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 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 mycofenolaatmofetil 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.

Equivalentie met orale doseringsvormen

De AUC-waarden van MPA, die worden verkregen na de intraveneuze toediening van tweemaal daags 1 g mycofenolaatmofetil aan niertransplantatiepatiënten in de vroege fase na de transplantatie, zijn vergelijkbaar met die, welke werden waargenomen na de orale dosering van 1 g tweemaal daags mycofenolaatmofetil. Bij levertransplantatiepatiënten resulteerde de toediening van 1 g intraveneus

mycopenolaatmofetil tweemaal daags, gevolg door 1,5 g oraal mycopenolaatmofetil tweemaal daags, in AUC-waarden van MPA die overeenkwamen met de waarden, gevonden bij niertransplantatiepatiënten die 1 g mycopenolaatmofetil tweemaal daags kregen.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie:

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) 28-75 % hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere nierfunctiestoornis. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3-6 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 mycopenolaatmofetil bij patiënten met ernstige chronische nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis.

Vertraagde niertransplantatiefunctie:

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12u} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12u} was echter 2 tot 3 maal hoger bij de patiënten met een 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 Mycopenolaatmofetil Accord 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 een ander effect kunnen vertonen.

Ouderen:

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycopenolaatmofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken:

In een studie, uitgevoerd bij 18 vrouwen (die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten), werd mycopenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva 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 mycopenolaatmofetil op de ovulatie remmende werking van de orale anticonceptiva aangetoond. De serumspiegels van LH, FSH en progesteron werden niet significant beïnvloed. De farmacokinetiek van orale anticonceptiva werd niet in klinisch relevante mate beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycopenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycopenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogst geteste dosis in carcinogeniciteitsstudie bij dieren resulteerde in ongeveer 2-3 keer de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) die wordt waargenomen in niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/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 werkingswijze, d.w.z. remming 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/dag (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 mg/kg/dag (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diaphragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze waarden is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag (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 aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 2g/dag. 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 samengaand met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap 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

polysorbaat 80
citroenzuur
zoutzuur
natriumchloride
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Mycofenolaatmofetil Accord mag niet worden gemengd of via dezelfde katheter samen met andere intraveneuze geneesmiddelen of infusietoevoegingen worden toegediend.

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 2 jaar

Reconstitutie en verdunning:

Na reconstitutie en verdunning is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de oplossing voor infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 20-30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: Bewaren beneden 30 °C.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml type I helder glazen flacons met grijze butylrubber stop en aluminium verzegeling. Mycopenolaatmofetil Accord is verkrijgbaar in verpakkingen à 4 flacons of 1 flacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing voor infusie (6 mg/ml)

Mycopenolaatmofetil Accord bevat geen antibacterieel conserveermiddel; daarom moeten reconstitutie en verdunning van dit geneesmiddel onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd.

Mycopenolaatmofetil Accord moet in twee stappen bereid worden: de eerste stap is een reconstitutiestap door middel van 5% glucose voor intraveneuze infusie en de tweede stap is een verdunningsstap met 5% glucose voor intraveneuze infusie. Een uitgebreide beschrijving van de bereiding volgt hieronder.

Stap 1

- a. Voor het bereiden van elke dosis van 1 g worden twee flacons Mycopenolaatmofetil Accord 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie gebruikt. Reconstitueer de inhoud van elke injectieflacon door 14 ml 5% glucose voor intraveneuze infusie te injecteren.
- b. Schud de flacon zachtjes om het geneesmiddel op te lossen hetgeen een enigszins gele oplossing oplevert.
- c. Inspecteer de verkregen oplossing op partikels en verkleuring alvorens tot verdere verdunning over te gaan. Gooi de injectieflacon weg als er zichtbare deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Stap 2

- a. Verdun de inhoud van de twee gereconstitueerde flacons (ongeveer 2 x 15 ml) verder in 140 ml 5% glucose voor intraveneuze infusie. De uiteindelijke concentratie van de oplossing is 6 mg/ml mycopenolaatmofetil.
- b. Inspecteer de oplossing voor infusie op zichtbare deeltjes of verkleuring. Gooi de oplossing voor infusie weg als er zichtbare deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Indien de oplossing voor infusie niet onmiddellijk vóór de toediening wordt bereid, dient het begin van de toediening van de oplossing voor infusie te geschieden binnen 24 uur na de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel. Bewaar de oplossing bij 15-30 °C.

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 115229

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 22 mei 2024.