

### **1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mycofenolaat Mofetil Accord 500 mg Filmomhulde Tabletten

#### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmtablet bevat 500 mg mycofenolaat-mofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde Tabletten

Paarse, capsulevormige, biconvexe filmtablet met de opdruk 'AHI' op de ene kant en '500' op de andere kant.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicaties**

Mycofenolaat-mofetil wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroïden 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 mycofenolaat-mofetil dient aangevangen en voortgezet te worden door een ter zake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

##### Dosering

##### Toepassing bij niertransplantaties:

Volwassenen: Oraal toegediende mycofenolaat-mofetil dient binnen 72 uur na de transplantatie begonnen te worden. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

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

De aanbevolen dosis mycofenolaat-mofetil is 600 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Mycofenolaat-mofetil 500 mg tabletten mogen alleen worden voorgeschreven aan patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 1,5 m<sup>2</sup> en in een dosering van 1 g tweemaal daags (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerking in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn; dit maakt het noodzakelijk om relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

##### Pediatrische patiënten (<2 jaar):

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

##### Toepassing bij harttransplantaties:

Volwassenen: Oraal toegediende mycopenolaat-mofetil dient binnen 5 dagen na de transplantatie begonnen te worden. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatische patiënten: Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

#### Toepassing bij levertransplantaties:

Volwassenen: Mycopenolaat-mofetil moet de eerste vier dagen na de levertransplantatie intraveneus worden toegediend. Oraal toegediende mycopenolaat-mofetil moet worden begonnen zodra de patiënt dit kan verdragen. De aanbevolen orale dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatische patiënten: Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

#### Toepassing bij speciale populaties

Ouderen: De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor bejaarden.

Gestoorte nierfunctie: Bij niertransplantatiepatiënten met ernstige chronisch gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 niertransplantatiefunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronisch gestoorde nierfunctie.

Ernstig gestoorde leverfunctie: Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

Behandeling tijdens afstotingsepisoden: Mycopenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycopenolaat-mofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de toediening is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

#### Pediatische patiënten

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

#### Wijze van toediening

##### Orale toediening

*Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Omdat mycopenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen Mycopenolaat Mofetil Accord filmomhulde tabletten niet worden vernalen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Mycopenolaat-mofetil mag niet worden gegeven aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycopenolaat-mofetil, mycopenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoelighedsreacties op mycopenolaat-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 mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

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

##### Neoplasma

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaat-mofetil, 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

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaat-mofetyl, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van 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.

Artsen moeten hierop bedacht zijn bij het stellen van de differentiaal diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem waarbij de nierfunctie achteruitgaat of die neurologische symptomen vertonen. 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 gedaan van hypogammaglobulinemie geassocieerd met terugkerende infecties bij patiënten die mycofenolaat-mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaat-mofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaat-mofetil gebruiken en die terugkerende infecties ontwikkelen moeten hun serum-immunoglobulinewaarden laten bepalen. In het geval van een aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie moet passend medisch ingrijpen worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met het potente cytostatische effect dat mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaat-mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaat-mofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan samenhangen met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de longen. Er zijn ook geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat

patiënten die aanhoudende pulmonaire symptomen ontwikkelen, zoals hoest en dyspneu, worden onderzocht.

### Bloed en immuunsysteem

Patiënten die met mycofenolaat-mofetil behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan mycofenolaat-mofetil zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycofenolaat-mofetil 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 mycofenolaat-mofetil te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van pure red cell aplasia (PRCA) gemeld. Het mechanisme van door mycofenolaat mofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling met mycofenolaat mofetil. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met mycofenolaat-mofetil 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 gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder infrequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van mycofenolaat-mofetil aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat-mofetil 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). 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 immunosuppressie 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 niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht.

De baten/risico-verhouding van mycofenolaat mofetil in combinatie met tacrolimus 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

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 mycofenolaat mofetil 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 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 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 mycofenolaatmofetil, 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.

### Natrium

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

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

### Aciclovir

Bij co-medicatie van mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide middelen kunnen optreden.

### Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Een verminderde blootstelling aan MPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides, en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, samen werden toegediend met mycofenolaat mofetil. Wanneer het percentage transplantatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaat mofetil-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van mycofenolaat mofetil-patiënten die geen PPI's gebruikten, werden geen significante verschillen gezien. Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van deze bevinding naar alle antacida, omdat de reductie in de blootstelling aanzienlijk minder is wanneer mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. cholestyramine, ciclosporine A, antibiotica):

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

### Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige dosis mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil.

Als de gelijktijdige behandeling met CsA daarentegen wordt beëindigd, kan een verhoging van MPA AUC van zo'n 30 % worden verwacht. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaat mofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaat mofetil kregen (zie ook rubriek 4.4). Omgekeerd moeten veranderingen in de blootstelling aan MPA worden verwacht wanneer patiënten worden overgezet van CsA naar een van de immunosuppressiva die niet met de enterohepatische cyclus van MPA interfereren.

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 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 mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil toegediend worden.

#### Isavuconazol

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

#### Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaat mofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie MPA. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door de expressie van PPAR gamma (peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor gamma) te verhogen, wat vervolgens resulteert in een verhoogde expressie en activiteit van uridinedifosfaatglucuronodyltransferase-isovorm 1A9 (UGT1A9). Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaat mofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische consequenties gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

#### Ganciclovir

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaat mofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaat mofetil (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 mycofenolaat mofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie mycofenolaat mofetil 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 contraceptiva

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

#### Rifampicine

Bij patiënten die niet gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine, had gelijktijdige toediening van mycofenolaat mofetil en rifampicine een verlaging van MPA-blootstelling ( $AUC_{0-12}$ ) van 18 tot 70 % tot gevolg. Bij gelijktijdige toediening met rifampicine wordt aanbevolen om de MPA-blootstellingsniveaus te

bewaken en de dosering van mycofenolaat mofetil dienovereenkomstig aan te passen om de klinische efficiëntie te handhaven.

#### Sevelamer

Bij gelijktijdige toediening van mycofenolaat mofetil en sevelamer werd een vermindering van MPA  $C_{max}$  van 30 % en van  $AUC_{0-12h}$  van 25 % waargenomen, zonder dat dit klinische gevolgen had (bijv. afstoting van de graft). Het verdient echter aanbeveling om mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil met andere fosfaatbinders dan sevelamer zijn geen gegevens bekend.

#### Tacrolimus

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

#### Levend vaccin

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie 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 mycofenolaatmofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Het verdient de voorkeur om twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken.

#### Zwangerschap:

Mycofenolaat mofetil 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 (zie rubriek 4.3).

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 mycopenolaat 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 dienen de instructie te krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

Mycopenolaat mofetil 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.

Bij mensen heeft mycopenolaat 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 mycopenolaatmofetil, vergeleken met een gemelde incidentie van 12-33% bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die behandeld werden met immunosuppressiva anders dan mycopenolaatmofetil.
- Meldingen in de literatuur laten zien dat misvormingen voorkwamen bij 23 tot 27% van de levendgeborenen na blootstelling van vrouwen aan mycopenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil).

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan mycopenolaat mofetil 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

De beperkte beschikbare 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 mannetjesratten in orale doses tot 20 mg/kg/dag. In deze dosis komt de systemische blootstelling overeen met 2-3 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en 1,3-2 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. In een vruchtbaarheids- en voortplantingsonderzoek bij vrouwtjesratten veroorzaakten orale doses van 4,5 mg/kg/dag misvormingen (waaronder anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) bij de eerste generatie nakomelingen, zonder toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. Er bleken geen effecten op de vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren of 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 mycofenolaat-mofetil 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 in 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-, lever- en harttransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Nier-transplantatie</b>	<b>Lever-transplantatie</b>	<b>Hart-transplantatie</b>
<b>MedDRA-systeem-orgaanklasse</b>	Frequentie	Frequentie	Frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Bacteriële infecties	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (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	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Leukocytose	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Leukopenie	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Acidose	Vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hypercholesterolemie	Ze $\text{er}$ vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hyperglykemie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Hypofosfatemie	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
<b>Psychische stoornissen</b>			
Verwarde toestand	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Depressie	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Slapeloosheid	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak	Ze $\text{er}$ vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Ze $\text{er}$ vaak

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Nier-transplantatie</b>	<b>Lever-transplantatie</b>	<b>Hart-transplantatie</b>
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>Hartaandoeningen</b>			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	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
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>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Nier-transplantatie</b>	<b>Lever-transplantatie</b>	<b>Hart-transplantatie</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 acute inflammatory syndrome	Soms	Soms	Soms

### *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 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 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*

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 mycofenolaat-mofetil krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaat-mofetil 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 PelgerHuët 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 immuungecompromitteerde 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*

Gevallen 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*

#### 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> mycofenolaat-mofetil 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 mycofenolaat-mofetil tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelings-gerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrische populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn gevallen van overdosering met mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil 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 groep: immunosuppressieve middelen, ATC-code LO4AA06

### Werkingsmechanisme

Mycofenolaat mofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van inosine-monofosfaatdehydrogenase (IMPDH) 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 celtypes gebruik kunnen maken van de *salvage*-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

Naast de remming van IMPDH en de resulterende deprivatie van lymfocyten, heeft MPA ook invloed op cellulaire checkpoints die verantwoordelijk zijn voor metabole programmering van lymfocyten. Met behulp van humane CD4+ T-cellen is aangetoond dat MPA de transcriptieactiviteiten in lymfocyten verschuift van een proliferatieve toestand naar katabole processen die relevant zijn voor metabolisme en overleving, wat leidt tot een anerge toestand van T-cellen waarin de cellen niet meer reageren op hun specifieke antigenen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening is mycofenolaat mofetil onderhevig aan een snelle en extensieve absorptie en een totaal presystemisch metabolisme tot de werkzame metaboliet MPA. Zoals is gebleken uit de suppressie van de acute afstoting na niertransplantatie, is de immunosuppressieve werking van mycofenolaat mofetil gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaat mofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94 % in verhouding tot IV-mycofenolaat mofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaat mofetil bij toediening, tweemaal daags, van doses van 1,5 g aan niertransplantatiepatiënten. De  $C_{max}$  van MPA was echter 40 % lager in aanwezigheid van voedsel. Mycofenolaat mofetil 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. 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.

Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97 % gebonden aan plasma-albumine.

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 (isoform UGT1A9) tot het inactieve 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 radio-actief gemerkt mycofenolaat mofetil werd de toegediende volledig dosis 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 ( $> 100\ \mu\text{g/ml}$ ) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische recirculatie 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.

Enterohepatische recirculatie verstoort de nauwkeurige bepaling van de dispositieparameters van MPA; er kunnen alleen schijnbare waarden worden aangegeven. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunziekte werden benaderende klaringswaarden van respectievelijk  $10,6\ \text{l/u}$  en  $8,27\ \text{l/u}$  en halfwaardetijden van  $17\ \text{u}$  waargenomen. Bij transplantatiepatiënten waren de gemiddelde klaringswaarden hoger (spreiding  $11,6\text{-}34,9\ \text{l/u}$ ) en de halfwaardetijden korter ( $5\text{-}11\ \text{u}$ ), met weinig verschil tussen nier-, lever- of harttransplantatiepatiënten. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters op basis van het type gelijktijdige behandeling met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasmaalbumineconcentratie en nierfunctie. Deze factoren verklaren waarom er een verlaagde blootstelling wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waarom de plasmaconcentraties doorgaans in de tijd toenemen in vergelijking met wat er onmiddellijk na transplantatie wordt waargenomen.

### Speciale populaties

#### Gestoorde 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  $< 25\ \text{ml/min/1,73 m}^2$ )  $28\text{-}75\%$  hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere nierfunctiestoornis. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was  $3\text{-}6$  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 mycofenolaat mofetil 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 niertransplantatiefunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC<sub>0-12</sub> vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC<sub>0-12</sub> 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 mycofenolaat mofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

#### Gestoorde 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 (2 tot 18 jaar oud) aan wie 600 mg/m<sup>2</sup> mycofenolaat mofetil tweemaal daags oraal werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren gelijk aan die welke werden gezien bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie 1 g mycofenolaat mofetil tweemaal daags in de vroege en late posttransplantatie-periode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late posttransplantatieperiode.

#### Ouderen

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

#### Patiënten die orale contraceptiva innemen

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeksmodellen was mycofenolaat mofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 tot 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C<sub>max</sub>) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3 - 2 maal de systemische blootstelling (AUC of C<sub>max</sub>) waargenomen bij harttransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* de muis lymfoomtest en *in vivo* de muis beenmerg micronucleustest) wezen op de mogelijkheid dat mycofenolaat mofetil 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 anophtalmie, 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 bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten.

Zie rubriek 4.6.

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met mycofenolaat mofetil 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 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 waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaat mofetil 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**

Mycofenolaat mofetil 500 mg tabletten:

microkristallijne cellulose  
povidon (K-90)  
hydroxypropylcellulose  
gezuiverd talk  
croscarmellose natrium  
magnesiumstearaat  
Tabletomhulling  
hypromellose 6 cps  
titaandioxide (E171)  
macrogol 400  
indigotine (E132)  
rood ijzeroxide (E172)  
zwart ijzeroxide (E172)  
gezuiverd talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C. Bewaar de doordrukstrip in de doos om de tabletten te beschermen tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Mycofenolaat mofetil Accord is verkrijgbaar in doordrukstrips in doosjes van 50, 150 en 250 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Mycofenolaat mofetil 500 mg filmtabletten zijn verpakt in een witte, opake PVC/PVdC/Alu doordrukstrip, verpakt in een doosje met de bijsluiter.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen 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 35019

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 April 2009

Datum van laatste verlenging: 22 oktober 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 30 mei 2024