

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard (capsules)

Langwerpige, blauw/bruine capsule met zwart opschrift “CellCept 250” op de bovenhelft van de capsule en “Roche” op de onderhelft van de capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroïden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten en bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 18 jaar) die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en voortgezet worden door een gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Volwassenen

Niertransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 72 uur na de niertransplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Harttransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Levertransplantaties

Behandeling met intraveneus mycofenolaatmofetil moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden toegediend. Daarna kan toediening van oraal mycofenolaatmofetil worden gestart zodra dit wordt verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De pediatrische doseringsinformatie in deze rubriek is, waar gepast, van toepassing op alle orale formuleringen binnen het mycopenolaatmofetil-productassortiment. Verschillende orale formuleringen mogen niet verwisseld worden zonder klinisch toezicht.

De aanbevolen eerste dosis mycopenolaatmofetil voor pediatrische nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten is 600 mg/m² (van het lichaamsoppervlak (BSA)), tweemaal daags oraal toegediend (eerste totale dagelijkse dosis niet hoger dan 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

De dosis en toedieningsvorm moeten individueel worden vastgesteld op basis van klinische beoordeling. Als de aanbevolen eerste dosis goed wordt verdragen maar er geen klinisch adequate immunosuppressie wordt bereikt bij pediatrische hart- en levertransplantatie patiënten, kan de dosis worden verhoogd tot 900 mg/m² BSA tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De aanbevolen onderhoudsdosering voor pediatrische niertransplantatie patiënten blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Mycopenolaatmofetil poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gebruikt door patiënten die niet in staat zijn om capsules en tabletten te slikken en/of een BSA minder dan 1,25 m² hebben, vanwege het verhoogde risico op verstikking. Bij patiënten met een BSA van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een BSA van meer dan 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules of tabletten worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn waarbij het noodzakelijk is relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

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 ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) moeten, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g worden vermeden. Deze patiënten moeten ook zorgvuldig 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 ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde 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

Volwassenen

Mycopenolzuur (MPA) is de actieve metaboliet van mycopenolaatmofetil. 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.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mycofenolaatmofetil heeft teratogene effecten laten zien bij ratten en konijnen. Hierdoor mogen capsules niet worden geopend of vermalen om inademing of direct contact van de huid of slijmvliezen met de poeder in de capsules te vermijden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

4.3 Contra-indicaties

- CellCept 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 dit geneesmiddel zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om organafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma's

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder CellCept, 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 immuunsuppressie 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, moet als algemeen advies gegeven worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, 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-reactivatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil behandeld worden, moeten worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan de behandeling zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt ($ANC < 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het aangewezen zijn de toediening van mycofenolaatmofetil 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. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaatmofetil 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 behandeld worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat tijdens de behandeling met mycofenolaatmofetil, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakte vaccins moet worden vermeden (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 de behandeling aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (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 van mycofenolaat te verminderen en de werkzaamheid ervan (zie ook rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen mycofenolaatmofetil 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).

Controle van de therapeutische concentraties

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).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten:

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.
- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten. Dit geldt voor kinderen jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald, vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien neutropenie ontstaat, kan het nodig zijn om de behandeling met mycofenolaatmofetil te onderbreken of te staken.
- Maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Ouderen

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 behandeling gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op de risico's en moeten de in rubriek 4.6 beschreven aanbevelingen (waaronder anticonceptiemethoden, zwangerschapstesten) volgen zowel vóór, tijdens als na de behandeling met mycofenolaatmofetil.

Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaatmofetil gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënteninformatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vrouwen die zwanger kunnen worden 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 mycofenolaatmofetil. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaatmofetil.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Bij co-medicatie van mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovir plasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen 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, werden toegediend samen met mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd

vergeleken tussen mycofenolaatmofetil-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van mycofenolaatmofetil-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 mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

Voorzichtigheid moet betracht worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige 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 moet voorzichtigheid betracht worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, moet daarentegen rekening worden gehouden met een toename in MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil 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 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 mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle moet echter plaats vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

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

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

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een 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 uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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, moeten de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht worden genomen en de patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de mycofenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om mycofenolaatmofetil minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

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

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet vermeden worden tijdens gebruik van mycopenolaatmofetil. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycopenolaatmofetil 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).

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

Vóór het starten van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van een embryo aan mycopenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om een tweede test uit te voeren 8-10 dagen na de eerste test. Bij transplantatie van een orgaan van een overleden donor, als het niet mogelijk is om twee testen uit te voeren 8-10 dagen na elkaar voordat de behandeling begint (vanwege het tijdstip waarop het orgaan beschikbaar komt), moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd direct voor de start van de behandeling, met een tweede test 8-10 dagen later. Zwangerschapstesten moeten herhaald worden indien klinisch geïndiceerd (bijv. bij vermelding van een onderbreking in het gebruik van anticonceptie). De

resultaten van alle zwangerschapstesten moeten besproken worden met de patiënt. Patiënten moeten de instructie krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

Bij mensen heeft 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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan mycopenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

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

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

Borstvoeding

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

Mannen

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Mycopenolaatmofetil heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Behandeling 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 mycopenolaatmofetil in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycophenolaatmofetil bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
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
Maagdarmstelselaandoeningen			
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
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen			
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
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
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
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 mycofenolaatmofetil, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergeleken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Infecties

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil-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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaat 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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

De soort en frequentie van bijwerkingen zijn beoordeeld in een langlopend klinisch onderzoek waaraan 33 pediatrische niertransplantatiepatiënten, in de leeftijd van 3 tot 18 jaar, hebben deelgenomen en die 23 mg/kg mycopenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen toegediend. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 33 kinderen en jongeren gelijk aan het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een solide allogeen orgaantransplantaat ontvingen.

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan in een ander klinisch onderzoek, waaraan 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten hebben deelgenomen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. De soort en frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die 600 mg/m² tot 1 g/m² mycopenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen waargenomen bij volwassen patiënten die 1 g mycopenolaatmofetil tweemaal daags kregen. Een samenvatting van de bijwerkingen die vaker optreden wordt weergegeven in tabel 2 hieronder:

Tabel 2 Samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn waargenomen in een klinisch onderzoek waarin mycopenolaatmofetil bij 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten werd onderzocht (leeftijd/oppervlakte-gebaseerde dosering [600 mg/m² tot 1 g/m² tweemaal daags])

Bijwerkingen	<6 jaar (n=33)	6-11 jaar (n=34)	12-18 jaar (n=33)
MedDRA-systeem/orgaanklasse			
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeerv vaak (48,5%)	Zeerv vaak (44,1%)	Zeerv vaak (51,5%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Leukopenie	Zeerv vaak (30,3%)	Zeerv vaak (29,4%)	Zeerv vaak (12,1%)
Anemie	Zeerv vaak (51,5%)	Zeerv vaak (32,4%)	Zeerv vaak (27,3%)
Maagdstarmstelselaandoeningen			
Diaree	Zeerv vaak (87,9%)	Zeerv vaak (67,6%)	Zeerv vaak (30,3%)
Braken	Zeerv vaak (69,7%)	Zeerv vaak (44,1%)	Zeerv vaak (36,4%)

Op basis van beperkte subsetgegevens (d.w.z. 33 van de 100 patiënten) was er een hogere frequentie van ernstige diarree (vaak, 9,1%) en mucocutane candida (zeerv vaak, 21,2%) bij kinderen jonger dan 6 jaar, in vergelijking met het oudere pediatrische cohort waarin geen gevallen van ernstige diarree werden gemeld (0,0%) en mucocutane candida vaak werd gemeld (7,5%).

Een analyse van de beschikbare medische literatuur over pediatriche lever- en harttransplantatiepatiënten laat zien dat de soort en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met die zijn waargenomen bij pediatriche en volwassen patiënten na niertransplantatie.

Zeerv beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten (zie rubriek 4.4):

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.

- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrie lever-/niertransplantatiepatiënten.
- Maagdarmstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken.

Niertransplantatiepatiënten jonger dan 2 jaar hebben mogelijk een hoger risico op infecties en luchtwegaandoeningen in vergelijking met oudere patiënten. Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege een zeer beperkt aantal post-marketing meldingen over meervoudige infecties in dezelfde patiënten.

In het geval van bijwerkingen kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking als klinisch noodzakelijk worden beschouwd.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycophenolaatmofetil 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met mycophenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. In de overgrote meerderheid van deze incidenten werden ofwel geen bijwerkingen gemeld, of kwamen deze overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel en hadden ze een gunstige uitkomst. Geïsoleerde ernstige bijwerkingen werden echter waargenomen gedurende post-marketing gebruik, waaronder een fataal geval.

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

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressieve middelen, ATC-code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycophenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van 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 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

Absorptie

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

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6 - 12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. 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 post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de $C_{\max}$ ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) 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 radioactief gemerkt mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledige dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop 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 aan mycofenolaat wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3 - 6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 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 mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Bij 33 pediatrische patiënten die een allogene niertransplantaat ontvingen bleek dat de dosis waarvan werd voorspeld dat deze een MPA AUC_{0-12u} zou opleveren die het dichtst bij de beoogde blootstelling van 27,2 u · mg/l lag, 600 mg/m² was en dat doses die werden berekend op basis van het geschatte BSA de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt (CV)) met ongeveer 10% verminderden. Daarom heeft dosering op basis van lichaamsoppervlak de voorkeur boven dosering op basis van lichaamsgewicht.

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij maximaal 55 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 1 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/m² tot maximaal 1 g/m² mycopenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend zoals aangegeven in tabel 3 hieronder. De AUC-waarden van MPA waren over beide pediatrische leeftijdsgroepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Aan een open-label onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal mycopenolaatmofetil bij pediatrische levertransplantatiepatiënten die gelijktijdig met ciclosporine en corticosteroiden werden behandeld, hebben 7 evalueerbare patiënten deelgenomen. De voorspelde dosis om een blootstelling van 58 u·mg/l in de stabiele post-transplantatieperiode te bereiken werd geschat. De gemiddelde $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (aangepast aan een dosis van 600 mg/m²) was 47,0 $\pm$ 21,8 u·mg/l, de aangepaste C_{max} was 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, met een mediane tijd tot een maximale concentratie van 0,75 u. Om de beoogde AUC₀₋₁₂ van 58 u·mg/l in de late post-transplantatieperiode te bereiken, zou daarom in de onderzoekspopulatie een dosis in het bereik van 740 - 806 mg/m² tweemaal daags nodig zijn geweest.

Een vergelijking van de dosis-genormaliseerde (tot 600 mg/m²) AUC-waarden van MPA bij 12 pediatrische niertransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar op 9 maanden post-transplantatie, met de waarden bij 7 pediatrische levertransplantatiepatiënten [mediane leeftijd 17 maanden (bereik: 10 - 60 maanden bij start deelname)] op 6 maanden en later na post-transplantatie, liet zien dat bij dezelfde dosis, de AUC-waarden gemiddeld 23% lager waren bij pediatrische leverpatiënten in vergelijking met pediatrische nierpatiënten. Dit is consistent met de hogere doses die nodig zijn bij volwassen levertransplantatiepatiënten ten opzichte van volwassen niertransplantatiepatiënten om dezelfde blootstelling te bewerkstelligen.

Bij volwassen transplantatiepatiënten die dezelfde dosis mycopenolaatmofetil toegediend krijgen, is voor nier- en harttransplantatiepatiënten de blootstelling aan MPA vergelijkbaar. In lijn met de vastgestelde vergelijkbaarheid in blootstelling aan MPA bij pediatrische niertransplantatiepatiënten en volwassen niertransplantatiepatiënten bij hun respectievelijk goedgekeurde doses, maken bestaande gegevens het mogelijk om te concluderen dat de blootstelling aan MPA bij de aanbevolen dosering bij pediatrische harttransplantatiepatiënten en bij volwassen harttransplantatiepatiënten vergelijkbaar zal zijn.

Tabel 3 Gemiddelde berekende PK parameters van MPA op basis van leeftijd en tijd post-transplantatie (nier)

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste C _{max} mg/l ^A gemiddelde $\pm$ SD	Aangepaste AUC _{0-12u} mg/l gemiddelde $\pm$ SD (BI) ^A
Dag 7		
< 6 j (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 j (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 j (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3 - 30,3) ^D
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2 - 27,8)
> 18 j (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Maand 3		
< 6 j (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - < 12 j (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12 - 18 j (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste C _{max} mg/l ^A gemiddelde ± SD	Aangepaste AUC _{0-12u} mg/l gemiddelde ± SD (BI) ^A
>18 j (104)		50,3 ± 23,1
Maand 9		
< 6 j (12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 j (11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 j (14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-waarde ^B	0,004	-
< 2 j ^C (4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
>18 j (70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12 u}=oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 uur tot tijdstip 12 uur;

BI=betrouwbaarheidsinterval; C_{max}=maximale concentratie; MPA=mycophenolzuur; SD=standaarddeviatie; n=aantal patiënten; j=jaar.

^A In de pediatrie leeftijdsgroepen worden C_{max} en AUC_{0-12 u} aangepast tot een dosis van 600 mg/m² (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) alleen voor dag 7 van de AUC_{0-12 u}); in de volwassen groep wordt de AUC_{0-12 u} aangepast tot een dosis van 1 g.

^B p-waarde vertegenwoordigt de gecombineerde p-waarde voor de drie belangrijkste pediatrie leeftijdsgroepen en wordt alleen aangegeven indien significant (p < 0,05).

^C De groep < 2 jaar is een subgroep van de groep < 6 jaar: er werden geen statistische vergelijkingen gemaakt.

^D n = 20.

^E Gegevens voor één patiënt waren niet beschikbaar vanwege een fout met een monster.

^F n = 16.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycophenolaatmofetil 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 mycophenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva die ethinylestradiol (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 mycophenolaatmofetil 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, op klinisch relevant niveau, beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycophenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycophenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 – 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3 – 2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) 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) toonden aan dat mycophenolaatmofetil mogelijk 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 diafragmatica 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 mycopenolaatmofetil 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 2 g/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 blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycopenolaatmofetil 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).

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat de werkzame stof mycopenolzuur (MPA) een risico voor grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept capsules:

gepregelatineerd maïszetmeel
croscarmellose-natrium
polyvidon (K-90)
magnesiumstearaat.

Capsulehuls:

gelatine
indigotine (E132)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
titaniumdioxide (E171)
zwart ijzeroxide (E172)
kaliumhydroxide
schellak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium doordrukstrips

CellCept 250 mg capsules: 1 doosje bevat 100 capsules (in doordrukstrips van 10)
1 doosje bevat 300 capsules (in doordrukstrips van 10)
multiverpakkingen bevatten 300 (3 verpakkingen van 100) capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/001 CellCept (100 capsules)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 capsules)
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3x100) capsules multiverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 500 mg mycofenolaatmofetil (in de vorm van hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroïden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een allogene nier- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en voortgezet worden door een gekwalificeerde specialist in transplantaties.

LET OP: CELLCEPT OPLOSSING VOOR INFUSIE MAG NIET TOEGEDIEND WORDEN DOOR MIDDEL VAN EEN SNELLE OF BOLUS INTRAVENEUZE INJECTIE.

Dosering

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een alternatieve doseringsvorm voor de orale vormen van CellCept (capsules, tabletten en poeder voor suspensie voor oraal gebruik) die tot maximaal 14 dagen mag worden toegediend.

De eerste dosis CellCept (mycofenolaatmofetil) 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet worden gegeven binnen 24 uur na transplantatie.

Volwassenen

Niertransplantaties

De aanbevolen dosis van mycofenolaatmofetil voor infusie bij niertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1 g (2 g dagelijkse dosis).

Levertransplantaties

De aanbevolen dosis van mycofenolaatmofetil voor infusie bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (2 g dagelijkse dosis). Mycofenolaatmofetil intraveneus moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden voortgezet; daarna kan met mycofenolaatmofetil oraal worden begonnen zodra dit wordt verdragen. De aanbevolen orale dosis is bij levertransplantatiepatiënten tweemaal daags 1,5 g (3 g dagelijkse dosis).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mycopenolaatmofetil voor infusie bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over mycopenolaatmofetil voor infusie beschikbaar over het gebruik bij nier- en levertransplantatiepatiënten. Pediatrische indicaties vallen daarom alleen onder de orale formuleringen van het mycopenolaatmofetil-productassortiment.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) moeten, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g worden vermeden. Deze patiënten moeten ook zorgvuldig 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 levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

Behandeling tijdens afstotingsepisoden

Volwassenen

Mycopenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycopenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de behandeling 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 mycopenolaatmofetil 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie toegediend worden door middel van langzame intraveneuze infusie gedurende 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 mycopenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen, moet direct contact van de droge poeder of de bereide oplossing van mycopenolaatmofetil 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie met de huid of slijmvliezen vermeden worden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

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

4.3 Contra-indicaties

- CellCept 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 dit geneesmiddel zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan patiënten die allergisch reageren op polysorbaat 80.
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma's

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder CellCept, 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 immuunsuppressie 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, moet als algemeen advies gegeven worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, 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-reactivatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil behandeld worden, moeten worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan de behandeling zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt ($ANC < 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het aangewezen zijn de toediening van mycofenolaatmofetil 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. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaatmofetil 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 behandeld worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat tijdens de behandeling met mycofenolaatmofetil, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakt vaccin moet vermeden 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 de behandeling aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (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 van mycofenolaat te verminderen en de werkzaamheid ervan (zie ook rubriek 4.5). Na intraveneuze toediening van mycofenolaatmofetil is enige mate van enterohepatische recirculatie te verwachten.

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

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

Controle van de therapeutische concentraties

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).

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

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycopenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycopenolaatmofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycopenolaat 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 mycopenolaat 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 vrouwen die zwanger kunnen worden 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 mycopenolaatmofetil. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycopenolaatmofetil.

Polysorbaat

Dit middel bevat 25 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 mycopenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycopenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

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

Voorzichtigheid moet betracht worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycopenolaatmofetil.

Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige dosis mycopenolaatmofetil 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 moet voorzichtigheid betracht worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycopenolaatmofetil.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycopenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, moet daarentegen rekening gehouden worden met een toename in MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycopenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycopenolaatmofetil 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 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 mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle moet echter plaats vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

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

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

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een 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 uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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, moeten de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht worden genomen en de patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de mycofenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om mycofenolaatmofetil minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

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

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet worden vermeden tijdens gebruik van mycofenolaatmofetil. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaatmofetil 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).

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

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

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

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

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

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

- Microftalmie;
- Congenitale choroidplexuscyste;
- 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 behandeling gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Mannen

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

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

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

Vruchtbaarheid

Mycofenolaatmofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot 20 mg/kg/dag. De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 2 - 3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag. 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

Mycofenolaatmofetil heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Behandeling 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 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier- en levertransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycofenolaatmofetil bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	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</i> (PRCA)	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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie
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
Maagdarmstelselaandoeningen		
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie
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		
Astenie	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 CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie waren behandeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaatmofetil, 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 nierransplantatiepatiënten 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 mycofenolaatmofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, CMV-viremie/syndroom en Herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil krijgen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmsstelselaandoeningen 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 maagdarmsstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken. Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaatmofetil-gerelateerde diarree lieten op zichzelf staande gevallen van villusatrofie zien (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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaat 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 mycofenolaatmofetil 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 mycophenolaatmofetil 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 mycophenolaatmofetil en mycophenolzuur, 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 ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycophenolaatmofetil 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressieve middelen, ATC-code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycophenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van 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.

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. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine. De moederstof, mycofenolaatmofetil is systemisch meetbaar gedurende de intraveneuze infusie; na orale toediening is het echter beneden de kwantificeerbare grens (0,4 µg/ml). 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 post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de C_{max} ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) 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 radioactief gemerkt mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledig dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop 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 polypeptiden (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 dispositieparameters 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 aan mycofenolaatmofetil wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine 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 toedieningsvormen

De AUC-waarden van MPA, die worden verkregen na de intraveneuze toediening van 1 g tweemaal daags mycofenolaatmofetil 500 mg aan niertransplantatiepatiënten in de vroege fase na de transplantatie, zijn vergelijkbaar met die, welke werden waargenomen na de orale dosering van 1 g mycofenolaatmofetil. Bij levertransplantatiepatiënten resulteerde de toediening van 1 g intraveneus mycofenolaatmofetil tweemaal daags, gevolgd door 1,5 g mycofenolaatmofetil oraal, in AUC-waarden van MPA die overeenkwamen met de waarden, gevonden bij niertransplantatiepatiënten die 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags kregen.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3 - 6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 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 mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva die ethinylestradiol

(0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaatmofetil op de 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, op klinisch relevant niveau, beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 – 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag.

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* de muis lymfoomtest en *in vivo* de muis beenmerg micronucleustest) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk 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 diafragmatica 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 2 g/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 samengaan 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).

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat de werkzame stof mycofenolzuur (MPA) een risico voor grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
polysorbaat 80
citroenzuur
zoutzuur
natriumchloride.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie mag niet gemengd worden of via dezelfde katheter tezamen met andere intraveneuze geneesmiddelen of infusietoevoegingen worden toegediend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing en oplossing voor infusie: Indien de oplossing voor infusie niet onmiddellijk voor de toediening wordt bereid, moet het begin van de toediening van de oplossing voor infusie geschieden binnen 3 uur na de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Gereconstitueerde oplossing en oplossing voor infusie: bewaren bij 15 - 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml type I helder glazen injectieflacons met grijze butyl-rubber stop en aluminium sluiting, voorzien van een afneembare plastic dop. CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is beschikbaar in verpakkingen met 4 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen antibacterieel conserveermiddel; daarom moeten reconstitutie en verdunning onder aseptische omstandigheden uitgevoerd worden.

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet in twee stappen bereid worden: de eerste stap is een reconstituestap 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 1 g dosis worden twee injectieflacons CellCept 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 injectieflacon 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 partikels of verkleuring wordt waargenomen.

Stap 2

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

Indien de oplossing voor infusie niet onmiddellijk voor de toediening wordt bereid, moet het begin van de toediening van de oplossing voor infusie geschieden binnen 3 uur na de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel. Bewaar de oplossing bij 15 - 30 °C.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/005 CellCept (4 injectieflacons)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik.
5 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting, bij volwassen patiënten en pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 18 jaar) die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en voortgezet worden door een gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Volwassenen

Niertransplantaties

De behandeling met 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gestart binnen 72 uur na de niertransplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g), dat wil zeggen twee maal daags 5 ml suspensie voor oraal gebruik.

Harttransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Levertransplantaties

Behandeling met intraveneus mycofenolaatmofetil moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden gestart. Daarna kan toediening van oraal mycofenolaatmofetil worden gestart zodra dit wordt verdragen. De aanbevolen orale dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De pediatrische doseringsinformatie in deze rubriek is, waar gepast, van toepassing op alle orale formuleringen binnen het mycopenolaatmofetil-productassortiment. Verschillende orale formuleringen mogen niet worden verwisseld zonder klinisch toezicht.

De aanbevolen eerste dosis mycopenolaatmofetil voor pediatrische nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten is 600 mg/m² (van het lichaamsoppervlak (BSA)), tweemaal daags oraal toegediend (eerste totale dagelijkse dosis niet hoger dan 2 g, of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

De dosis en toedieningsvorm moeten individueel worden vastgesteld op basis van klinische beoordeling. Als de aanbevolen eerste dosis goed wordt verdragen maar er geen klinisch adequate immunosuppressie wordt bereikt bij pediatrische hart- en levertransplantatie patiënten, kan de dosis worden verhoogd tot 900 mg/m² BSA tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De aanbevolen onderhoudsdosering voor pediatrische niertransplantatiepatiënten blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Mycopenolaatmofetil poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gebruikt door patiënten die niet in staat zijn om capsules en tabletten te slikken en/of een BSA minder dan 1,25 m² hebben, vanwege het verhoogde risico op verstikking. Bij patiënten met een BSA van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een BSA van meer dan 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules of tabletten worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn waarbij het noodzakelijk is relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Onderstaande tabel geeft de dosis (mg) naar volume (ml) conversie weer voor een reeks BSAs, bij gebruik van de dispenser voor orale toediening.

Tabel 1 Dosis (mg) naar volume (ml) conversie van de suspensie (1 g/5 ml) bij gebruik van de dispenser voor orale toediening

600 mg/m ² dosisniveau			900 mg/m ² dosisniveau		
Lichaams- oppervlak van het kind (m ²) ^A	Totale toe te dienen dosis tweemaal daags		Lichaams- oppervlak van het kind (m ²) ^A	Totale toe te dienen dosis tweemaal daags	
	mg	ml (met de dispenser voor orale toediening)		mg	ml (met de dispenser voor orale toediening)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 ^B
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 ^B
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 ^B

De tabel vermeldt de doses en volumes zoals theoretisch berekend voor de twee doseringsschema's. Aangezien de dispenser voor orale toediening alleen schaalverdelingen heeft van 0,25 ml heeft (overeenkomend met een dosisverhoging van 50 mg), is het volume in ml naar boven naar de dichtstbijzijnde maatstreef.

^A Gebaseerd op de formule van Mosteller voor berekening van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA):

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)})/3600}$$

^B Doses boven de 5 ml moeten worden samengesteld uit twee optrekkingen van ten minste 1 ml elk. Indien mogelijk, ga over op de orale vaste toedieningsvorm voor diegenen die in staat zijn te slikken.

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 ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) moeten, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g worden vermeden. Deze patiënten moeten ook zorgvuldig worden geobserveerd. Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde 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

Volwassenen

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

een onderbreking van de behandeling 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.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Opmerking: Indien gewenst kan CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik door middel van een maagslang via de neus met een minimum grootte van 8 French (een minimale inwendige diameter van 1,7 mm) toegediend worden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mycofenolaatmofetil heeft teratogene effecten laten zien bij ratten en konijnen. Hierdoor moet inademing of direct contact van de droge poeder met de huid of slijmvliezen alsmede contact van de gereconstitueerde suspensie met de huid vermeden worden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

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

4.3 Contra-indicaties

- CellCept 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 de behandeling zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma's

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder CellCept, 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 immuunsuppressie 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, moet als algemeen advies gegeven worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, 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-reactivatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-

geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (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. Mycopenolzuur 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 mycopenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycopenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die CellCept 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 mycopenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycopenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycopenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil behandeld worden, moeten worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan de behandeling zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycopenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt ($ANC < 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het aangewezen zijn de toediening van mycopenolaatmofetil te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycopenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) gemeld. Het mechanisme van door mycopenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling met mycopenolaatmofetil. Wijzigingen in de behandeling met mycopenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil behandeld worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat tijdens de behandeling met mycopenolaatmofetil, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakt vaccin moet vermeden 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 aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (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 van mycofenolaat te verminderen en de werkzaamheid ervan (zie ook rubriek 4.5).

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

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik bevat aspartaam. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden als CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt toegediend aan patiënten met fenylketonurie (zie rubriek 6.1).

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

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Controle van de therapeutische concentraties

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).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten:

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.
- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten. Dit geldt voor kinderen jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald, vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het

eerste jaar. Indien neutropenie ontstaat, kan het nodig zijn om de behandeling met mycofenolaatmofetil te onderbreken of te staken.

- Maagdarmslaandoeningen, waaronder diarree en braken.
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Ouderen

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 behandeling gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op de risico's en moeten de in rubriek 4.6 beschreven aanbevelingen (waaronder anticonceptiemethoden, zwangerschapstesten) volgen zowel vóór, tijdens als na de behandeling met mycofenolaatmofetil. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaatmofetil gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënteninformatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vrouwen die zwanger kunnen worden 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 mycofenolaatmofetil. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaatmofetil.

Methylparahydroxybenzoesaat

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoesaat (E 218) en kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen 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, werden toegediend samen met mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaatmofetil-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van mycofenolaatmofetil-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 mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

Voorzichtigheid moet betracht worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige 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 moet voorzichtigheid betracht worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, moet daarentegen rekening worden gehouden met een toename in MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil 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 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 mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle moet echter plaats vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

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

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

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een 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 uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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, moeten de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht worden genomen en de patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de mycofenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om mycofenolaatmofetil minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

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

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet worden vermeden tijdens gebruik van mycofenolaatmofetil. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaatmofetil 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).

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

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

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

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

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

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

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

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

Mannen

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Mycofenolaatmofetil heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Behandeling 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 in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 2. De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, lever- en hart-transplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 2 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycofenolaatmofetil bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
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
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
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
Maagdarmsstelselaandoeningen			
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Pancreatitis	Soms	Vaak	Soms
Stomatitis	Vaak	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen			
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
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
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
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
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 mycofenolaatmofetil, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergeleken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Infecties

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 immungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil-gerelateerde diarree lieten op zichzelf staande gevallen van villusatrofie zien (zie rubriek 4.4)

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, 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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaat 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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

De soort en frequentie van bijwerkingen zijn beoordeeld in een langlopend klinisch onderzoek, waaraan 33 pediatrische niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3 tot 18 jaar hebben deelgenomen en 23 mg/kg mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen toegediend. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 33 kinderen en jongeren gelijk aan het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een solide allogeen orgaantransplantaat ontvingen.

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan in een ander klinisch onderzoek, waaraan 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten hebben deelgenomen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. De soort en frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die 600 mg/m² tot 1 g/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen bij volwassen patiënten die 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags kregen. Een samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn opgetreden wordt weergegeven in tabel 3 hieronder:

Tabel 3 Samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn waargenomen in een klinisch onderzoek waarin mycofenolaatmofetil bij 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten werd onderzocht (leeftijd/oppervlakte-gebaseerde dosering [600 mg/m² tot 1 g/m² tweemaal daags])

Bijwerkingen	<6 jaar (n=33)	6-11 jaar (n=34)	12-18 jaar (n=33)
MedDRA-systeem/orgaanklasse			
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak (48,5%)	Zeer vaak (44,1%)	Zeer vaak (51,5%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Leukopenie	Zeer vaak (30,3%)	Zeer vaak (29,4%)	Zeer vaak (12,1%)
Anemie	Zeer vaak (51,5%)	Zeer vaak (32,4%)	Zeer vaak (27,3%)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak (87,9%)	Zeer vaak (67,6%)	Zeer vaak (30,3%)
Braken	Zeer vaak (69,7%)	Zeer vaak (44,1%)	Zeer vaak (36,4%)

Op basis van beperkte subsetgegevens (d.w.z. 33 van de 100 patiënten) was er een hogere frequentie van ernstige diarree (vaak, 9,1%) en mucocutane candida (zeer vaak, 21,2%) bij kinderen jonger dan 6 jaar, in vergelijking met het oudere pediatrische cohort waarin geen gevallen van ernstige diarree werden gemeld (0,0%) en mucocutane candida vaak werd gemeld (7,5%).

Een analyse van de beschikbare medische literatuur over pediatrische lever- en harttransplantatiepatiënten laat zien dat de soort en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met die zijn waargenomen bij pediatrische en volwassen patiënten na niertransplantatie.

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten (zie rubriek 4.4):

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.
- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten.
- Maagdarmstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken.

Niertransplantatiepatiënten jonger dan 2 jaar hebben mogelijk een hoger risico op infecties en luchtwegaandoeningen in vergelijking met oudere patiënten. Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege een zeer beperkt aantal post-marketing meldingen over meervoudige infecties in dezelfde patiënten.

In het geval van bijwerkingen kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking als klinisch noodzakelijk worden beschouwd.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. In de overgrote meerderheid van deze incidenten werden ofwel geen bijwerkingen gemeld, of kwamen deze overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel en hadden ze een gunstige uitkomst. Geïsoleerde ernstige bijwerkingen werden echter waargenomen gedurende post-marketing gebruik, waaronder een fataal geval.

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

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische 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 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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6 - 12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. 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 post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de C_{max} ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) 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 radioactief gemerkt mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledig dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop 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 dispositieparameters 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 aan mycofenolaat wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28 - 75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3 - 6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 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 mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliare schade, zoals primaire biliare cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Bij 33 pediatrische patiënten die een allogene niertransplantaat ontvingen bleek dat de dosis waarvan werd voorspeld dat deze een MPA AUC_{0-12u} zou opleveren die het dichtst bij de beoogde blootstelling van 27,2 u·mg/l lag, 600 mg/m² was en dat doses die werden berekend op basis van het geschatte BSA de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt (CV)) met ongeveer 10% verminderden. Daarom heeft dosering op basis van lichaamsoppervlak de voorkeur boven dosering op basis van lichaamsgewicht.

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij maximaal 55 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 1 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/m², tot maximaal 1 g/m², mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend zoals aangegeven in tabel 4 hieronder. De AUC-waarden van MPA waren over beide pediatriche groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Aan een open-label onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal mycofenolaatmofetil bij pediatriche levertransplantatiepatiënten die gelijktijdig met ciclosporine en corticosteroiden werden behandeld hebben 7 evalueerbare patiënten deelgenomen. De voorspelde dosis om een blootstelling van 58 u·mg/l in de stabiele post-transplantatieperiode te bereiken werd geschat. De gemiddelde $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (aangepast aan een dosis van 600 mg/m²) was 47,0 $\pm$ 21,8 u·mg/l, de aangepaste C_{max} was 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, met een mediane tijd tot een maximale concentratie van 0,75 u. Om de beoogde AUC₀₋₁₂ van 58 u·mg/l in de late post-transplantatieperiode te bereiken, zou daarom in de onderzoekspopulatie een dosis in het bereik van 740 - 806 mg/m² tweemaal daags nodig zijn geweest.

Een vergelijking van de dosis-genormaliseerde (tot 600 mg/m²) AUC-waarden van MPA bij 12 pediatriche niertransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar op 9 maanden post-transplantatie, met de waarden bij 7 pediatriche levertransplantatiepatiënten [mediane leeftijd 17 maanden (bereik: 10 - 60 maanden bij start deelname)] op 6 maanden en later na post-transplantatie, liet zien dat bij dezelfde dosis, de AUC-waarden gemiddeld 23% lager waren bij pediatriche leverpatiënten in vergelijking met pediatriche nierpatiënten. Dit is consistent met de hogere doses die nodig zijn bij volwassen levertransplantatiepatiënten ten opzichte van volwassen niertransplantatiepatiënten om dezelfde blootstelling te bewerkstelligen.

Bij volwassen transplantatiepatiënten die dezelfde dosis mycofenolaatmofetil toegediend krijgen, is voor nier- en harttransplantatiepatiënten de blootstelling aan MPA vergelijkbaar. In lijn met de vastgestelde vergelijkbaarheid in blootstelling aan MPA bij pediatriche niertransplantatiepatiënten en volwassen niertransplantatiepatiënten bij hun respectievelijk goedgekeurde doses, maken bestaande gegevens het mogelijk om te concluderen dat de blootstelling aan MPA bij de aanbevolen dosering bij pediatriche harttransplantatiepatiënten en bij volwassen harttransplantatiepatiënten vergelijkbaar zal zijn.

Tabel 4 Gemiddelde berekende PK parameters van MPA op basis van leeftijd en tijd post-transplantatie (nier)

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste $C_{\max}$ mg/l ^A gemiddelde $\pm$ SD	Aangepaste AUC_{0-12u} mg/l gemiddelde $\pm$ SD (BI) ^A
Dag 7		
< 6 j (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 j (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 j (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3 - 30,3) ^D
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2 - 27,8)
>18 j (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Maand 3		
< 6 j (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - < 12 j (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12 - 18 j (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
>18 j (104)		50,3 $\pm$ 23,1
Maand 9		
< 6 j (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 - < 12 j (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12 - 18 j (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-waarde ^B	0,004	-
< 2 j ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
>18 j (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12u} =oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 uur tot tijdstip 12 uur;

BI=betrouwbaarheidsinterval; $C_{\max}$ =maximale concentratie; MPA=mycofenolzuur; SD=standaarddeviatie; n=aantal patiënten; j=jaar.

^A In de pediatrie leeftijdsgroepen worden $C_{\max}$ en AUC_{0-12u} aangepast tot een dosis van 600 mg/m² (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) alleen voor dag 7 van de AUC_{0-12u}); in de volwassen groep wordt de AUC_{0-12u} aangepast tot een dosis van 1 g.

^B p-waarde vertegenwoordigt de gecombineerde p-waarde voor de drie belangrijkste pediatrie leeftijdsgroepen en wordt alleen aangegeven indien significant ($p < 0,05$).

^C De groep < 2 jaar is een subgroep van de groep < 6 jaar: er werden geen statistische vergelijkingen gemaakt.

^D n = 20.

^E Gegevens voor één patiënt waren niet beschikbaar vanwege een fout met een monster.

^F n = 16.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva die ethinylestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaatmofetil op de 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 beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 - 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3 - 2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) 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) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk 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 diafragmatica 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 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 2 g/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 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).

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat de werkzame stof mycofenolzuur (MPA) een risico voor grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik

sorbitol
colloïdaal siliciumdioxide
natriumcitraat
sojaboonlecithine
gemengd fruitsmaakstof
xanthaangom
aspartaam* (E951)
methyl-p-hydroxybenzoaat (E218)
watervrij citroenzuur.

* bevat fenylalanine equivalent aan 2,78 mg per 5 ml suspensie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

De poeder voor suspensie voor oraal gebruik is gedurende 2 jaar houdbaar.
De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik en gereconstitueerde suspensie: bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 175 ml wat een bruikbaar volume van 160 - 165 ml oplevert. 5 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil.
Een flessentussenstuk en 2 dispensers voor orale toediening worden eveneens geleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het wordt aanbevolen dat CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik door de apotheker wordt gereconstitueerd voordat het wordt afgeleverd aan de patiënt. Het dragen van wegwerphandschoenen wordt aanbevolen tijdens reconstitutie en bij het afnemen van de buitenkant van de fles/dop en de tafel na reconstitutie.

Bereiding van de suspensie

1. Tik meerdere keren op de gesloten fles om de poeder los te maken.
2. Meet 94 ml gezuiverd water af in een cilinderglas met maatverdeling.
3. Voeg ongeveer de helft van de totale hoeveelheid gezuiverd water toe aan de fles en schud de gesloten fles goed gedurende ongeveer 1 minuut.
4. Voeg de rest van het water toe en schud de gesloten fles goed gedurende ongeveer 1 minuut.
5. Verwijder de kindveilige sluiting en druk het flessentussenstuk in de hals van de fles.
6. Bevestig de kindveilige sluiting stevig op de fles. Dit zorgt ervoor dat het flessentussenstuk op de juiste wijze in de fles zit en dat deze kindveilig is.
7. Schrijf de vervaldatum van de gereconstitueerde suspensie op het etiket van de fles. (De gereconstitueerde suspensie is twee maanden houdbaar.)

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/006 (1 fles met 110 g)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tabletten)

Lavendelkleurige tablet met de indruk “CellCept 500” aan de ene en “Roche” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroïden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten en bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 18 jaar) die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en voortgezet worden door een gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Volwassenen

Niertransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 72 uur na de niertransplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Harttransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Levertransplantaties

Behandeling met intraveneus mycofenolaatmofetil moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden toegediend. Daarna kan toediening van oraal mycofenolaatmofetil gestart worden zodra dit wordt verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische populatie (1 tot 18 jaar)

De pediatrische doseringsinformatie in deze rubriek is, waar gepast, van toepassing op alle orale formuleringen binnen het mycopenolaatmofetil-productassortiment. Verschillende orale formuleringen mogen niet worden verwisseld zonder klinisch toezicht.

De aanbevolen eerste dosis mycopenolaatmofetil voor pediatrische nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten is 600 mg/m² (van het lichaamsoppervlak (BSA)) tweemaal daags oraal toegediend (eerste totale dagelijkse dosis niet hoger dan 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

De dosis en toedieningsvorm moeten individueel worden vastgesteld op basis van klinische beoordeling. Als de aanbevolen eerste dosis goed wordt verdragen maar er geen klinisch adequate immunosuppressie wordt bereikt bij pediatrische hart- en levertransplantatie patiënten, kan de dosis worden verhoogd tot 900 mg/m² BSA tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De aanbevolen onderhoudsdosering voor pediatrische niertransplantatie patiënten blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Mycopenolaatmofetil poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gebruikt door patiënten die niet in staat zijn om capsules en tabletten te slikken en/of een BSA minder dan 1,25 m² hebben, vanwege het verhoogde risico op verstikking. Bij patiënten met een BSA van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een BSA van meer dan 1,5 m² kunnen mycopenolaatmofetil capsules of tabletten worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn waarbij het noodzakelijk is relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

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 ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) moeten, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g worden vermeden. Deze patiënten moeten ook zorgvuldig 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 ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde 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

Volwassenen

Mycopenolzuur (MPA) is de actieve metaboliet van mycopenolaatmofetil. 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.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mycofenolaatmofetil heeft teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen. Hierdoor mogen de tabletten niet worden vernalen om inademing of direct contact met huid of slijmvliezen te vermijden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

4.3 Contra-indicaties

- CellCept mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoelighedsreacties op dit geneesmiddel zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma's

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder CellCept, 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 immuunsuppressie 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, moet als algemeen advies gegeven worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, 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-reactivatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van CellCept naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil behandeld worden, moeten worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan de behandeling zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die CellCept krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt ($ANC < 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het aangewezen zijn de toediening van mycofenolaatmofetil 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. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaatmofetil 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 behandeld worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat tijdens de behandeling met mycofenolaatmofetil, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakt vaccin moet vermeden 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 aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (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 van mycofenolaat te verminderen en de werkzaamheid ervan (zie ook rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen mycofenolaatmofetil 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).

Controle van de therapeutische concentraties

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).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten:

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.
- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten. Dit geldt voor kinderen jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald, vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien neutropenie ontstaat, kan het nodig zijn om de behandeling met mycofenolaatmofetil te onderbreken of te staken.
- Maagdarmstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Ouderen

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 behandeling gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op de risico's en moeten de in rubriek 4.6 beschreven aanbevelingen (waaronder anticonceptiemethoden, zwangerschapstesten) volgen zowel vóór, tijdens als na de behandeling met mycofenolaatmofetil.

Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaatmofetil gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënteninformatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vrouwen die zwanger kunnen worden 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 mycofenolaatmofetil. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaatmofetil.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) 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 mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij en verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen 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, werden toegediend samen met mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaatmofetil-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van

mycofenolaatmofetil-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 CellCept tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

Voorzichtigheid moet betracht worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige 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 moet voorzichtigheid betracht worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, moet daarentegen rekening worden gehouden met een toename in MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil 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 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 mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle moet echter plaats vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

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

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 mycopenolaatmofetil toegediend worden.

Isavuconazol

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

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycopenolaatmofetil 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 uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycopenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycopenolaatmofetil (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 mycopenolaatmofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie mycopenolaatmofetil en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, moeten de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht worden genomen en de patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycopenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de mycopenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycopenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om mycopenolaatmofetil minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycopenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

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

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet worden vermeden tijdens gebruik van mycofenolaatmofetil. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaatmofetil 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).

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

Vóór het starten van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIU/ml om onopzettelijke blootstelling van een embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om een tweede test uit te voeren 8-10 dagen na de eerste test. Bij transplantatie van een orgaan van een overleden donor, als het niet mogelijk is om twee testen uit te voeren 8-10 dagen na elkaar voordat de behandeling begint (vanwege het tijdstip waarop het orgaan beschikbaar komt), moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd direct voor de start van de behandeling, met een tweede test 8-0 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 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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan mycopenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

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

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

Borstvoeding

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

Mannen

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Mycofenolaatmofetil heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Behandeling 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 in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycophenolaatmofetil bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
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
Maagdstelselaandoeningen			
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
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen			
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms	Zeer vaak
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak	Soms
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
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
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
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 mycofenolaatmofetil, 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 nam 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- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaatmofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, CMV-viremie/syndroom en Herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil krijgen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmsstelselaandoeningen 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 maagdarmsstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken. Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaatmofetil-gerelateerde diarree lieten op zichzelf staande gevallen van intestinale villusatrofie zien (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 in de handel brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaat 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycopenolaatmofetil en mycopenolzuur, 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

De soort en frequentie van bijwerkingen zijn beoordeeld in een langlopend klinisch onderzoek, waaraan 33 pediatrische niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3 tot 18 jaar hebben deelgenomen en 23 mg/kg mycopenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen toegediend. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 33 kinderen en jongeren gelijk aan het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een solide allogeen orgaantransplantaat ontvingen.

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan in een ander klinisch onderzoek, waaraan 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten hebben deelgenomen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. De soort en frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die 600 mg/m² tot 1 g/m² mycopenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen bij volwassen patiënten die 1 g mycopenolaatmofetil tweemaal daags kregen. Een samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn opgetreden wordt weergegeven in tabel 2 hieronder:

Tabel 2 Samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn waargenomen in een klinisch onderzoek waarin mycopenolaatmofetil bij 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten werd onderzocht (leeftijd/oppervlakte-gebaseerde dosering [600 mg/m² tot 1 g/m² tweemaal daags])

Bijwerkingen	<6 jaar (n=33)	6-11 jaar (n=34)	12-18 jaar (n=33)
MedDRA-systeem/orgaanklasse			
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeër vaak (48,5%)	Zeër vaak (44,1%)	Zeër vaak (51,5%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Leukopenie	Zeër vaak (30,3%)	Zeër vaak (29,4%)	Zeër vaak (12,1%)
Anemie	Zeër vaak (51,5%)	Zeër vaak (32,4%)	Zeër vaak (27,3%)
Maagdstelselaandoeningen			
Diaree	Zeër vaak (87,9%)	Zeër vaak (67,6%)	Zeër vaak (30,3%)
Braken	Zeër vaak (69,7%)	Zeër vaak (44,1%)	Zeër vaak (36,4%)

Op basis van beperkte subsetgegevens (d.w.z. 33 van de 100 patiënten) was er een hogere frequentie van ernstige diarree (vaak, 9,1%) en mucocutane candida (zeër vaak, 21,2%) bij kinderen jonger dan 6 jaar, in vergelijking met het oudere pediatrische cohort waarin geen gevallen van ernstige diarree werden gemeld (0,0%) en mucocutane candida vaak werd gemeld (7,5%).

Een analyse van de beschikbare medische literatuur over pediatrische lever- en harttransplantatiepatiënten laat zien dat de soort en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met die zijn waargenomen bij pediatrische en volwassen patiënten na niertransplantatie.

Zeër beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten (zie rubriek 4.4):

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.

- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten.
- Maagdarmstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken.

Niertransplantatiepatiënten jonger dan 2 jaar hebben mogelijk een hoger risico op infecties en luchtwegaandoeningen in vergelijking met oudere patiënten. Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege een zeer beperkt aantal post-marketing meldingen over meervoudige infecties in dezelfde patiënten.

In het geval van bijwerkingen kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking als klinisch noodzakelijk worden beschouwd.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. In de overgrote meerderheid van deze incidenten werden ofwel geen bijwerkingen gemeld, of kwamen deze overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel en hadden ze een gunstige uitkomst. Geïsoleerde ernstige bijwerkingen werden echter waargenomen gedurende post-marketing gebruik, waaronder een fataal geval.

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

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische 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 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 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

Absorptie

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

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6 - 12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. 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 post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de $C_{\max}$ ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) 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 radioactief gemerkt mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledig dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop 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 aan mycofenolaat wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3 - 6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 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 mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Bij 33 pediatrische patiënten die een allogene niertransplantaat ontvingen bleek dat de dosis waarvan werd voorspeld dat deze een MPA AUC_{0-12u} zou opleveren die het dichtst bij de beoogde blootstelling van 27,2 u·mg/l lag, 600 mg/m² was en dat doses die werden berekend op basis van het geschatte BSA de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt (CV)) met ongeveer 10% verminderden. Daarom heeft dosering op basis van lichaamsoppervlak de voorkeur boven dosering op basis van lichaamsgewicht.

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij tot 55 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 1 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/m² tot maximaal 1 g/m² mycofenolaatmofetil 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 mycophenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend zoals aangegeven in tabel 3 hieronder. De AUC-waarden van MPA waren over beide pediatrische leeftijdsgroepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Aan een open-label onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal mycophenolaatmofetil bij pediatrische levertransplantatiepatiënten die gelijktijdig met ciclosporine en corticosteroiden werden behandeld, hebben 7 evalueerbare patiënten deelgenomen. De voorspelde dosis om een blootstelling van 58 u·mg/l in de stabiele post-transplantatieperiode te bereiken werd geschat. De gemiddelde $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (aangepast aan een dosis van 600 mg/m²) was 47,0 $\pm$ 21,8 u·mg/l, de aangepaste C_{max} was 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, met een mediane tijd tot een maximale concentratie van 0,75 u. Om de beoogde AUC₀₋₁₂ van 58 u mg/l in de late post-transplantatieperiode te bereiken, zou daarom in de onderzoekspopulatie een dosis in het bereik van 740 - 806 mg/m² tweemaal daags nodig zijn geweest.

Een vergelijking van de dosis-genormaliseerde (tot 600 mg/m²) MPA AUC-waarden bij 12 pediatrische niertransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar en 9 maanden post-transplantatie, met de waarden bij 7 pediatrische levertransplantatiepatiënten [mediane leeftijd 17 maanden (bereik: 10 - 60 maanden bij start deelname)] en 6 maanden post-transplantatie en later, liet zien dat bij dezelfde dosis, de AUC-waarden gemiddeld 23% lager waren bij pediatrische leverpatiënten in vergelijking met pediatrische nierpatiënten. Dit is consistent met de hogere doses die nodig zijn bij volwassen levertransplantatiepatiënten ten opzichte van volwassen niertransplantatiepatiënten om dezelfde blootstelling te bewerkstelligen.

Bij volwassen transplantatiepatiënten die dezelfde dosis mycophenolaatmofetil toegediend krijgen is voor nier- en harttransplantatiepatiënten de blootstelling aan MPA vergelijkbaar. In lijn met de vastgestelde vergelijkbaarheid in blootstelling aan MPA bij pediatrische niertransplantatiepatiënten en volwassen niertransplantatiepatiënten bij hun respectievelijk goedgekeurde doses, maken bestaande gegevens het mogelijk om te concluderen dat de blootstelling aan MPA bij de aanbevolen dosering bij pediatrische harttransplantatiepatiënten en bij volwassen harttransplantatiepatiënten vergelijkbaar zal zijn.

Tabel 3 Gemiddelde berekende PK parameters van MPA op basis van leeftijd en tijd post-transplantatie (nier)

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste C _{max} mg/l ^A gemiddelde $\pm$ SD	Aangepaste AUC _{0-12u} mg/l gemiddelde $\pm$ SD (BI) ^A
Dag 7		
< 6 j (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 j (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 j (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3 - 30,3) ^D
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2 - 27,8)
>18 j (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Maand 3		
< 6 j (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - < 12 j (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12 - 18 j (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-waarde ^B	-	-
< 2 j ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
>18 j (104)		50,3 $\pm$ 23,1

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste C _{max} mg/l ^A gemiddelde ± SD	Aangepaste AUC _{0-12u} mg/l gemiddelde ± SD (BI) ^A
Maand 9		
< 6 j (12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 j (11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 j (14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-waarde ^B	0,004	-
< 2 j ^C (4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 j (70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12 u}=oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 uur tot tijdstip 12 uur;

BI=betrouwbaarheidsinterval; C_{max}=maximale concentratie; MPA=mycofenolzuur; SD=standaarddeviatie; n=aantal patiënten; j=jaar.

^A In de pediatrie leeftijdsgroepen worden C_{max} en AUC_{0-12 u} aangepast tot een dosis van 600 mg/m² (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) alleen voor dag 7 van de AUC_{0-12 u}); in de volwassen groep wordt de AUC_{0-12 u} aangepast tot een dosis van 1 g.

^B p-waarde vertegenwoordigt de gecombineerde p-waarde voor de drie belangrijkste pediatrie leeftijdsgroepen en wordt alleen aangegeven indien significant (p < 0,05).

^C De groep < 2 jaar is een subgroep van de groep < 6 jaar: er werden geen statistische vergelijkingen gemaakt.

^D n = 20.

^E Gegevens voor één patiënt waren niet beschikbaar vanwege een fout met een monster.

^F n = 16.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva die ethinylestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaatmofetil op de 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 beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 - 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3 - 2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) 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) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk 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 diafragmatica 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 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 2 g/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 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).

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat de werkzame stof mycofenolzuur (MPA) een risico voor grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept tabletten

microkristallijne cellulose
polyvidon (K-90)
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat.

Buitenlaag (coating) van de tablet

hydroxypropylmethylcellulose
hydroxypropylcellulose
titaniumdioxide (E171)
polyethyleenglycol 400
indigotine (E132)
rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium doordrukstrips

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten: 1 doosje bevat 50 tabletten (in doordrukstrips van 10)
multiverpakkingen bevatten 150 (3 verpakkingen van 50)
tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabletten)

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tabletten multiverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996

Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

- CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
- CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Duitsland.

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

- CellCept 250 mg capsules
- CellCept 500 mg filmomhulde tabletten

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Duitsland.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma en een vragenlijst om zwangerschappen op te volgen, waaronder het communicatiemedium, verspreidingswijze en andere aspecten van het programma moeten afstemmen met de Nationale Bevoegde Instantie.

Het voorlichtingsprogramma heeft als doel te zorgen dat zowel beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg als patiënten zich bewust zijn van de teratogeniteit en mutageniteit, de noodzaak van het uitvoeren van zwangerschapstesten vóór aanvang van de behandeling met CellCept, de vereisten rondom anticonceptie voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten en dat zij weten wat te doen in het geval van een zwangerschap tijdens de behandeling met CellCept.

De vergunninghouder zal zorg dragen dat, in elke lidstaat waarin CellCept op de markt gebracht wordt, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, van wie verwacht wordt dat zij CellCept zullen voorschrijven, verspreiden of gebruiken, voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

- Voorlichtingsmateriaal voor de arts
- Informatiepakket voor de patiënt

Het voorlichtingsmateriaal voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet het volgende bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken (SmPC)
- Richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het informatiepakket voor de patiënt moet het volgende bevatten:

- De bijsluiter
- Richtlijn voor patiënten

De voorlichtingsmaterialen zullen de volgende kernelementen bevatten:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten zullen voorzien worden van afzonderlijke richtlijnen. Voor patiënten zal de bewoording op gepaste wijze worden opgedeeld voor mannen en vrouwen. De volgende onderwerpen moeten behandeld worden in deze richtlijnen:

- Er zal een introductie in elke richtlijn worden opgenomen waarin de lezer wordt geïnformeerd dat het doel van de richtlijn is om foetale blootstelling te voorkomen en hoe het risico op congenitale misvormingen en miskramen geassocieerd met mycofenolaatmofetil geminimaliseerd kan worden. Er zal uitgelegd worden dat hoewel de richtlijn erg belangrijk is, het niet de volledige informatie over mycofenolaatmofetil bevat en dat de SmPC (voor beroepsbeoefenaren) en de bijsluiter (voor patiënten) die bij het geneesmiddel geleverd worden ook aandachtig gelezen moeten worden.
- Achtergrondinformatie over de teratogeniteit en mutageniteit van mycofenolaatmofetil in mensen. Deze rubriek zal belangrijke achtergrondinformatie verstrekken over de teratogeniteit en mutageniteit van mycofenolaatmofetil. Er zullen details gegeven worden over de aard en de mate van het risico, in lijn met de informatie die ook in de SmPC gegeven wordt. De informatie die in deze rubriek wordt gegeven zal een goed begrip van het risico bewerkstelligen en een onderbouwing geven voor de te volgen zwangerschapspreventiemaatregelen. In de richtlijn zal ook opgenomen worden dat patiënten dit geneesmiddel niet aan iemand anders moeten geven.
- Begeleiding van patiënten: Deze rubriek zal het belang van een gedegen, informatieve en voortdurende dialoog over de risico's van zwangerschap geassocieerd met mycofenolaatmofetil en de relevante minimalisatiestrategieën, waaronder alternatieve behandelopties indien van toepassing, tussen de patiënt en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg benadrukken. De noodzaak om een zwangerschap te plannen zal worden benadrukt.
- De noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen: Anticonceptiemaatregelen die genomen moeten worden door patiënten die vruchtbaar zijn, vóór, tijdens en na behandeling met mycofenolaatmofetil. Anticonceptiemaatregelen die genomen moeten worden door seksueel actieve mannelijke patiënten (waaronder mannen die een vasectomie hebben ondergaan) en vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, zullen worden uitgelegd. De noodzaak voor anticonceptie vóór, tijdens en na behandeling met mycofenolaatmofetil, waaronder details over de periode waarin het

gebruik van anticonceptie voortgezet moet worden na het stoppen van de behandeling, zullen duidelijk worden weergegeven.

In aanvulling hierop, zal de bewoording met betrekking tot vrouwen uitleg geven over de vereisten van zwangerschapstesten voor en tijdens de behandeling met mycofenolaatmofetil; waaronder het advies om twee negatieve zwangerschapstestresultaten te hebben vóór aanvang van de behandeling en het belang van het moment waarop deze zwangerschapstesten worden uitgevoerd. Het belang van navolgende zwangerschapstesten zal ook worden uitgelegd.

- Advies dat patiënten geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling of tot ten minste 6 weken na het staken van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Daarnaast mogen mannen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na staken van de behandeling met mycofenolaatmofetil.
- Advies over welke actie genomen moet worden als een zwangerschap optreedt of wordt vermoed tijdens of kort na behandeling met mycofenolaatmofetil. Patiënten zullen worden geïnformeerd dat zij niet moeten stoppen met het gebruik van mycofenolaatmofetil, maar onmiddellijk hun arts moeten informeren. Er zal uitgelegd worden dat de juiste te volgen actie, die gebaseerd is op de individuele verhouding tussen voordeel en risico, per geval zal worden bepaald door een dialoog tussen de behandelend arts en de patiënt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules
300 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De capsules moeten met voorzichtigheid behandeld worden
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/001 100 harde capsules
EU/1/96/005/003 300 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 300 (3 verpakkingen van 100) harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De capsules moeten met voorzichtigheid behandeld worden
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 harde capsules. Component van een multiverpakking; mag niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De capsules moeten met voorzichtigheid behandeld worden
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 250 mg capsules
mycofenolaatmofetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
mycopenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 500 mg mycopenolaatmofetil (als het hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook polysorbaat 80, citroenzuur, zoutzuur en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
4 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Uitsluitend voor intraveneuze infusie
Vóór gebruik reconstitueren en verdunnen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd contact van de oplossing voor infusie met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na reconstitutie: 3 uur

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
mycopenolaatmofetil
Uitsluitend voor intraveneuze infusie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik
5 ml suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil na reconstitutie
Het bruikbare volume van de gereconstitueerde suspensie is 160 - 165 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook aspartaam (E951) en methyl-p-hydroxybenzoesaat (E218).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik
1 fles, 1 flessentussenstuk en 2 spuitjes voor orale toediening

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik na reconstitutie

De fles goed schudden vóór gebruik

Het wordt aanbevolen dat de suspensie door de apotheker wordt gereconstitueerd vóór aflevering aan de patiënt

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Adem vóór reconstitutie de poeder niet in en laat deze niet in contact komen met de huid
Vermijd huidcontact met de gereconstitueerde suspensie

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na reconstitutie: 2 maanden

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 1 g/5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik
mycopenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke fles bevat 35 g mycopenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik
5 ml suspensie bevat 1 g mycopenolaatmofetil na reconstitutie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook aspartaam (E951) en methyl-p-hydroxybenzoaat (E218).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik na reconstitutie

De fles goed schudden vóór gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Adem vóór reconstitutie de poeder niet in en laat deze niet in contact komen met de huid
Vermijd huidcontact met de gereconstitueerde suspensie

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na reconstitutie: 2 maanden
Te gebruiken tot

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten
mycopenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycopenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

50 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik
Tabletten niet fijnmaken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIKVAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De tabletten moeten met voorzichtigheid behandeld worden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 150 (3 verpakkingen van 50) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik
Tabletten niet fijnmaken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De tabletten moeten met voorzichtigheid behandeld worden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 filmomhulde tabletten. Component van een multiverpakking; mag niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik
Tabletten niet fijnmaken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De tabletten moeten met voorzichtigheid behandeld worden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

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

EU/1/96/005/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 500 mg tabletten
mycofenolaatmofetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CellCept 250 mg harde capsules mycopenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CellCept bevat mycopenolaatmofetil.

- Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten. CellCept wordt gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot bij volwassenen en kinderen:
 - een nier, hart of lever.
- CellCept moet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt:
- ciclosporine en corticosteroïden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycopenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycopenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies. Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycopenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor mycopenolinezuur of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u CellCept voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycopenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.
- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Anticonceptie”, “Zwangerschap en borstvoeding”).

- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u CellCept gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- als u verschijnselen heeft van een infectie zoals koorts of een zere keel
- als u onverwachte blauwe plekken of bloedingen heeft
- als u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, zoals een maagzweer
- als u van plan bent zwanger te worden of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner CellCept gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan direct contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met CellCept.

Het effect van zonlicht

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Beperk blootstelling aan zonlicht en UV-licht. Dit kan door:

- het dragen van beschermende kleding die ook uw hoofd, nek, armen en benen bedekt
- het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Kinderen

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Capsules zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts.

Als u twijfelt over iets voor de behandeling van uw kind, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CellCept nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, zoals kruidengeneesmiddelen. CellCept kan namelijk invloed hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van CellCept.

Het is met name belangrijk dat u, voordat u CellCept begint te gebruiken, vertelt aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- azathioprine of andere geneesmiddelen die het afweermechanisme van het lichaam remmen – worden na een transplantatie gegeven
- colestyramine – gebruikt om een hoog cholesterolgehalte te behandelen
- rifampicine – een antibioticum dat gebruikt wordt om infecties zoals tuberculose (TB) te voorkomen en te behandelen
- maagzuurremmers of protonpompremmers – gebruikt om zuurproblemen in de maag, zoals indigestie, te behandelen
- fosfaatbinders – gebruikt door mensen met chronisch nierfalen om de hoeveelheid fosfaat die wordt geabsorbeerd in het bloed te verminderen

- antibiotica – gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- isavuconazol – gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- telmisartan – gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen.

Vaccins

Als u een vaccinatie moet krijgen (met levend vaccin) terwijl u CellCept gebruikt, neem dan eerst contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u moeten adviseren welke vaccins voor u geschikt zijn.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Inname van eten en drinken heeft geen invloed op uw behandeling met CellCept.

Anticonceptie bij vrouwen die CellCept gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met CellCept. Dit geldt:

- voordat u CellCept begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met CellCept
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van CellCept.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:

- U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
- Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöforectomie).
- Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
- Uw eierstokken werken niet meer (prematuur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
- U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
- U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die CellCept gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met CellCept.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, bespreek dan met uw arts wat de mogelijke risico's en andere behandelingen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden

- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycopenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen maar u moet CellCept wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycopenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23-27%) bij het ongeboren kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld zijn onder andere afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm, de nieren en het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik CellCept niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terecht komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CellCept heeft matige invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

CellCept bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel neemt u in?

De hoeveelheid die u neemt hangt af van het soort transplantaat dat u heeft gekregen. De gebruikelijke dosering wordt hieronder aangegeven. De behandeling zal doorgaan zo lang als u dat nodig heeft om te voorkomen dat uw lichaam uw getransplanteerde orgaan afstoot.

Niertransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt binnen 3 dagen na de transplantatie toegediend.
- De dagelijkse dosis is 8 capsules (2 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem 's ochtends 4 capsules in en dan 's avonds weer 4 capsules.

Kinderen

- Capsules zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.

- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De aanbevolen onderhoudsdosering blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 gram). De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts.

Harttransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt binnen 5 dagen na de transplantatie toegediend.
- De dagelijkse dosis is 12 capsules (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem ’s ochtends 6 capsules in en dan ’s avonds weer 6 capsules.

Kinderen

- Capsules zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 gram).

Levertransplantatie

Volwassenen

- De eerste orale dosis CellCept zal u op zijn vroegst 4 dagen na de transplantatie worden gegeven en als u in staat bent orale geneesmiddelen door te slikken.
- De dagelijkse dosis is 12 capsules (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem ’s ochtends 6 capsules in en dan ’s avonds weer 6 capsules.

Kinderen

- Capsules zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g).

De wijze van innemen

Neem de capsules in hun geheel in met een glas water.

- Maak ze niet stuk en verpulver ze niet.
- Neem geen capsule in die is opengebarsten of gespleten.

Zorg ervoor dat u geen poeder uit een beschadigde capsule in uw ogen of mond krijgt.

- Als dit gebeurt, spoel het dan af met een ruime hoeveelheid kraanwater.

Zorg ervoor dat u geen poeder uit een beschadigde capsule op uw huid krijgt.

- Als dit gebeurt, was de huid dan grondig met water en zeep.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer CellCept heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan direct contact op met een arts of ga direct naar de eerstehulpafdeling van een ziekenhuis. Doe dit ook als iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel inneemt. Neem de verpakking van het geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een keer vergeet uw geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Ga daarna gewoon door met innemen op de normale tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van CellCept, behalve als uw arts dit gezegd heeft. Als u stopt, wordt de kans groter dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk directe medische behandeling nodig:

- u heeft een verschijnsel van een infectie zoals koorts of een zere keel
- u heeft een onverwachte blauwe plek of bloeding
- u heeft uitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel en moeite met ademen – u heeft mogelijk een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem).

Meest voorkomende problemen

Een paar van de meest voorkomende problemen zijn diarree, verminderd aantal witte of rode cellen in het bloed, infectie en overgeven. Uw arts zal regelmatig uw bloed testen om na te gaan of er veranderingen zijn in:

- het aantal cellen in uw bloed of verschijnselen van infecties

Infectiebestrijding

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Dit is om ervoor te zorgen dat u uw getransplanteerde orgaan niet zal afstoten. Als gevolg daarvan zal uw lichaam niet zo goed als gewoonlijk in staat zijn infecties te bestrijden. Dit betekent dat u mogelijk vatbaarder bent voor infecties dan normaal. Dit kunnen onder andere infecties in de hersenen, huid, mond, maag en darmen, longen en urinewegen zijn.

Lymfe- en huidkanker

Zoals bij patiënten die dit soort geneesmiddelen (immunosuppressiva) gebruiken, heeft ook een zeer klein aantal patiënten die CellCept gebruiken kanker met name van het lymfesysteem en de huid ontwikkeld.

Algemene bijwerkingen

U kunt algemene bijwerkingen krijgen die invloed hebben op uw gehele lichaam. Deze zijn onder andere ernstige allergische reacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem), koorts, grote vermoeidheid, moeite met slapen, pijn (zoals buik-, borst-, gewrichts- of spierpijn), hoofdpijn, griepachtige verschijnselen en zwelling.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Huidaandoeningen zoals:

- acne, koortsblaasjes, versnelde aanmaak van huidcellen, gordelroos, haaruitval, uitslag, jeuk.

Aandoeningen van de urinewegen zoals:

- bloed in de urine.

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal en de mond zoals:

- zwelling van het tandvlees en mondzweren
- ontsteking van de alvleesklier, dikke darm of maag
- aandoeningen van maag en/of darmen, waaronder bloedingen
- leverproblemen
- diarree, verstopping, misselijkheid, indigestie, verlies van eetlust, winderigheid.

Aandoeningen van het zenuwstelsel zoals:

- duizeligheid, slaperigheid of een doof gevoel
- bevingen, spierspasmen, stuipen
- zich angstig of depressief voelen, veranderingen in uw stemming of gedachten.

Aandoeningen van hart en bloedvaten zoals:

- verandering in bloeddruk, versnelde hartslag, verwijding van bloedvaten.

Aandoeningen van de longen zoals:

- longontsteking (pneumonie), bronchitis
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- vocht in de longen of in de borstkas
- bijholteproblemen.

Andere bijwerkingen zoals:

- gewichtsverlies, jicht, hoge bloedsuikerspiegels, bloedingen, blauwe plekken.

Aanvullende bijwerkingen bij kinderen en jongeren

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mycofenolaatmofetil. Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - CellCept capsules: gepregelatineerd maïszetmeel, croscarmellose natrium, polyvidon (K-90), magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “CellCept bevat natrium”).
 - Capsulehuls: gelatine, indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide, schellak.

Hoe ziet CellCept eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- CellCept capsules zijn langwerpig met één zijde blauw en de andere zijde bruin van kleur. Op de bovenzijde van de capsule staat in zwart “CellCept 250” vermeld en op de onderzijde van de capsule staat in zwart “Roche”.
- CellCept capsules zijn beschikbaar in doosjes van 100 of 300 capsules (beiden in blisterverpakkingen van 10 stuks) of als een multiverpakking met 300 (3 verpakkingen van 100) capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie mycofenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Bereiden van dit middel

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CellCept bevat mycofenolaatmofetil.

- Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten.

CellCept wordt gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot:

- een nier of lever.

CellCept moet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt:

- ciclosporine en corticosteroïden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycofenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycofenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies. Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycofenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor mycofenolinezuur of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u CellCept voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycofenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.
- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding”).
- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of verpleegkundige voordat u CellCept krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- als u verschijnselen heeft van een infectie zoals koorts of een zere keel
- als u onverwachte blauwe plekken of bloedingen heeft
- als u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, zoals een maagzweer
- als u van plan bent zwanger te worden of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner CellCept gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u begint met de behandeling met CellCept.

Het effect van zonlicht

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Beperk blootstelling aan zonlicht en UV-licht. Dit kan door:

- het dragen van beschermende kleding die ook uw hoofd, nek, armen en benen bedekt
- het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen, omdat de veiligheid en werkzaamheid van infusies bij kinderen niet zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CellCept nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, zoals kruidengeneesmiddelen. CellCept kan namelijk invloed hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van CellCept.

Het is met name belangrijk dat u, voordat u CellCept begint te gebruiken, vertelt aan uw arts of verpleegkundige of u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- azathioprine of andere geneesmiddelen die het afweermechanisme van het lichaam remmen – worden na een transplantatie gegeven
- colestyramine – gebruikt om een hoog cholesterolgehalte te behandelen
- rifampicine – een antibioticum dat gebruikt wordt om infecties zoals tuberculose (TB) te voorkomen en te behandelen
- fosfaatbinders – gebruikt door mensen met chronisch nierfalen om de hoeveelheid fosfaat die wordt geabsorbeerd in het bloed te verminderen
- antibiotica – gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- isavuconazol – gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- telmisartan – gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen.

Vaccins

Als u een vaccinatie moet krijgen (met levend vaccin) terwijl u CellCept gebruikt, neem dan eerst contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u moeten adviseren welke vaccins voor u geschikt zijn.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Anticonceptie bij vrouwen die CellCept gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met CellCept. Dit geldt:

- voordat u CellCept begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met CellCept
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van CellCept.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:

- U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
- Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöforectomie).
- Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
- Uw eierstokken werken niet meer (prematuur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
- U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
- U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die CellCept gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met CellCept.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, bespreek dan met uw arts wat de mogelijke risico's en andere behandelingen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden
- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycofenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen maar u moet CellCept wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycofenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23 - 27%) bij het ongeborn kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld zijn onder andere afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm, de nieren en het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik CellCept niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terecht komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CellCept heeft matige invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

CellCept bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 25 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u bekende allergieën heeft.

CellCept bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

CellCept wordt doorgaans door een arts of verpleegkundige toegediend. Het wordt gegeven door middel van een druppelinfuus in een ader.

Hoeveel krijgt u toegediend?

De hoeveelheid die u krijgt hangt af van het soort transplantaat dat u heeft gekregen. De gebruikelijke dosering wordt hieronder aangegeven. De behandeling zal doorgaan zo lang als u dat nodig heeft om te voorkomen dat uw lichaam uw getransplanteerde orgaan afstoot.

Niertransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt binnen 24 uur na de transplantatie toegediend.
- De dagelijkse dosis is 2 gram van het geneesmiddel verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Dit zal worden gegeven als 1 gram 's ochtends en 1 gram 's avonds.

Levertransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt zo snel mogelijk na de transplantatie toegediend.
- U zult het geneesmiddel ten minste 4 dagen toegediend krijgen.
- De dagelijkse dosis is 2 gram van het geneesmiddel verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Dit zal worden gegeven als 1 gram 's ochtends en 1 gram 's avonds.
- Als u in staat bent te slikken, zal u het geneesmiddel via de mond toegediend krijgen.

Bereiden van dit middel

Het geneesmiddel wordt in de vorm van een poeder geleverd. Voor gebruik moet het geneesmiddel gemengd worden met glucose. Uw arts of verpleegkundige zal het geneesmiddel bereiden en aan u toedienen. Zij zullen de instructies volgen die beschreven zijn onder rubriek 7 "Bereiden van dit middel".

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u vermoedt dat de toegediende dosis CellCept groter is dan de door de arts aanbevolen dosis, neem dan direct contact op met uw arts of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als een dosis CellCept wordt overgeslagen, zal deze dosis zo spoedig mogelijk worden toegediend. De verdere doseringen moeten daarna op de gebruikelijke tijd worden toegediend.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van het geneesmiddel tenzij dat moet van uw arts. Het stoppen van de behandeling met CellCept kan de kans op afstoting van het getransplanteerde orgaan verhogen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk directe medische behandeling nodig:

- u heeft een verschijnsel van een infectie zoals koorts of een zere keel
- u heeft een onverwachte blauwe plek of bloeding
- u heeft uitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel en moeite met ademen – u heeft mogelijk een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem).

Meest voorkomende problemen

Een paar van de meest voorkomende problemen zijn diarree, verminderd aantal witte of rode cellen in het bloed, infectie en overgeven. Uw arts zal regelmatig uw bloed testen om na te gaan of er veranderingen zijn in:

- het aantal cellen in uw bloed of verschijnselen van infecties

Infectiebestrijding

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Dit is om ervoor te zorgen dat u uw getransplanteerde orgaan niet zal afstoten. Als gevolg daarvan zal uw lichaam niet zo goed als gewoonlijk in staat zijn infecties te bestrijden. Dit betekent dat u mogelijk vatbaarder bent voor infecties dan normaal. Dit kunnen onder andere infecties in de hersenen, huid, mond, maag en darmen, longen en urinewegen zijn.

Lymfe- en huidkanker

Zoals bij patiënten die dit soort geneesmiddelen (immunosuppressiva) gebruiken, heeft ook een zeer klein aantal patiënten die CellCept gebruiken kanker met name van het lymfesysteem en de huid ontwikkeld.

Algemene bijwerkingen

U kunt algemene bijwerkingen krijgen die invloed hebben op uw gehele lichaam. Deze zijn onder andere ernstige allergische reacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem), koorts, grote vermoeidheid, moeite met slapen, pijn (zoals buik-, borst-, gewrichts- of spierpijn), hoofdpijn, griepachtige verschijnselen en zwelling.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Huidaandoeningen zoals:

- acne, koortsblaasjes, versnelde aanmaak van huidcellen, gordelroos, haaruitval, uitslag, jeuk.

Aandoeningen van de urinewegen zoals:

- bloed in de urine.

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal en de mond zoals:

- zwelling van het tandvlees en mondzweren
- ontsteking van de alveesklier, dikke darm of maag
- aandoeningen van maag en/of darmen, waaronder bloedingen
- leverproblemen
- diarree, verstopping, misselijkheid, indigestie, verlies van eetlust, winderigheid.

Aandoeningen van het zenuwstelsel zoals:

- slaperigheid of een doof gevoel
- bevingen, spierspasmen, stuipen
- zich angstig of depressief voelen, veranderingen in uw stemming of gedachten.

Aandoeningen van hart en bloedvaten zoals:

- verandering in bloeddruk, bloedstolsels, versnelde hartslag
- pijn, roodheid en zwelling van de bloedvaten waar het infuus werd toegediend.

Aandoeningen van de longen zoals:

- longontsteking (pneumonie), bronchitis
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- vocht in de longen of in de borstkas
- bijholteproblemen.

Andere bijwerkingen zoals:

- gewichtsverlies, jicht, hoge bloedsuikerspiegels, bloedingen, blauwe plekken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het flaconetiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: bewaren beneden 30 °C.
- Gereconstitueerde oplossing en de verdunde oplossing: bewaren tussen 15 °C en 30 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is mycofenolaatmofetil. Elke flacon bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 80, citroenzuur, zoutzuur, natriumchloride (zie rubriek 2 “CellCept bevat natrium”).

Hoe ziet CellCept eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- CellCept wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder in een 20 ml type I helder glazen injectieflacon met grijze butyl-rubber stop en aluminium sluiting, voorzien van een afneembare plastic dop.
- De gereconstitueerde oplossing is lichtelijk geel.
- CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is beschikbaar in verpakkingen met 4 injectieflacons.

7. Bereiden van dit middel**Methode en wijze van toediening**

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen antibacterieel conserveringsmiddel; daarom moet de reconstitutie en verdunning van het product gedaan worden onder aseptische omstandigheden.

De inhoud van elke injectieflacon met CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet gereconstitueerd worden met 14 ml 5% glucose voor intraveneuze infusie. Verdere doorverdunning met 5% glucose voor intraveneuze infusie is nodig om een eindconcentratie van 6 mg/ml te bereiken. Dit betekent dat de inhoud van 2 gereconstitueerde injectieflacons (circa 2 x 15 ml) doorverdund moet worden in 140 ml 5% glucose voor intraveneuze infusie om een dosis van 1 gram mycofenolaatmofetil te bereiden. Als de oplossing voor infusie niet bereid wordt vlak voor gebruik, moet de toediening van de oplossing binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning plaatsvinden.

Zorg ervoor dat u geen gereconstitueerd geneesmiddel in de ogen krijgt.

- Als dit gebeurt, spoel dan uw ogen met kraanwater.

Zorg ervoor dat u geen gereconstitueerd geneesmiddel op uw huid krijgt.

- Als dit gebeurt, reinig dan het gebied grondig met water en zeep.

CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet toegediend worden als een intraveneus infuus. De infuussnelheid moet dusdanig ingesteld worden dat een toedieningsduur van 2 uur bereikt wordt.

CellCept intraveneuze oplossing mag nooit toegediend worden door middel van een snelle of intraveneuze bolusinjectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik mycopenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Bereiden van dit middel

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CellCept bevat mycopenolaatmofetil.

- Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten. CellCept wordt gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot bij volwassenen en kinderen:
 - een nier, hart of lever.
- CellCept moet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt:
- ciclosporine en corticosteroïden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycopenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycopenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies. Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycopenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor mycopenolinezuur of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u CellCept voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycopenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.

- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Anticonceptie”, “Zwangerschap en borstvoeding”).
- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u CellCept gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- als u verschijnselen heeft van een infectie zoals koorts of een zere keel
- als u onverwachte blauwe plekken of bloedingen heeft
- als u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, zoals een maagzweer
- als u lijdt aan fenyldketonurie (een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte)
- als u van plan bent zwanger te worden of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner CellCept gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan direct contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met CellCept.

Het effect van zonlicht

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Beperk blootstelling aan zonlicht en UV-licht. Dit kan door:

- het dragen van beschermende kleding die ook uw hoofd, nek, armen en benen bedekt
- het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Kinderen

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 1 jaar, omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

Als u twijfelt over iets voor de behandeling van uw kind, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CellCept nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, zoals kruidengeneesmiddelen. CellCept kan namelijk invloed hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van CellCept.

Het is met name belangrijk dat u, voordat u CellCept begint te gebruiken, vertelt aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- azathioprine of andere geneesmiddelen die het afweermechanisme van het lichaam remmen - worden na een transplantatie gegeven
- colestyramine - gebruikt om een hoog cholesterolgehalte te behandelen
- rifampicine – een antibioticum dat gebruikt wordt om infecties zoals tuberculose (TB) te voorkomen en te behandelen
- maagzuurremmers of protonpompremmers – gebruikt om zuurproblemen in de maag, zoals indigestie, te behandelen

- fosfaatbinders - gebruikt door mensen met chronisch nierfalen om de hoeveelheid fosfaat die wordt geabsorbeerd in het bloed te verminderen
- antibiotica – gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- isavuconazol – gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- telmisartan – gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen.

Vaccins

Als u een vaccinatie moet krijgen (met levend vaccin) terwijl u CellCept gebruikt, neem dan eerst contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u moeten adviseren welke vaccins voor u geschikt zijn.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Inname van eten en drinken heeft geen invloed op uw behandeling met CellCept.

Anticonceptie bij vrouwen die CellCept gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met CellCept. Dit geldt:

- voordat u CellCept begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met CellCept
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van CellCept.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:

- U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
- Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöforectomie).
- Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
- Uw eierstokken werken niet meer (premaur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
- U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
- U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die CellCept gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met CellCept.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, bespreek dan met uw arts wat de mogelijke risico's en andere behandelingen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden
- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycopenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen maar u moet CellCept wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycopenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23 - 27%) bij het ongeboren kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld zijn onder andere afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm, de nieren en het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik CellCept niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terecht komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CellCept heeft matige invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

- CellCept suspensie voor oraal gebruik bevat aspartaam. Als u lijdt aan een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte die “fenylketonurie” heet, bespreek dit dan met uw arts voordat u begint met het innemen van dit geneesmiddel.
- CellCept suspensie voor oraal gebruik bevat sorbitol (een soort suiker). Als uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt of verteert, praat dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

CellCept bevat methylparahydroxybenzoesaat

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoesaat (E 218) en kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

CellCept bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel neemt u in?

De hoeveelheid die u neemt hangt af van het soort transplantaat dat u heeft gekregen. De gebruikelijke dosering wordt hieronder aangegeven. De behandeling zal doorgaan zo lang als u dat nodig heeft om te voorkomen dat uw lichaam uw getransplanteerde orgaan afstoot.

Niertransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis zal binnen 3 dagen na de transplantatie worden gegeven.
- De dagelijkse dosis is 10 ml suspensie (2 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem 's ochtends 5 ml suspensie en 's avonds 5 ml suspensie in.

Kinderen (van 1 tot 18 jaar)

- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- Uw arts zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (het lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De aanbevolen onderhoudsdosering blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 gram of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts.

Harttransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis zal binnen 5 dagen na de transplantatie worden toegediend.
- De dagelijkse dosis is 15 ml suspensie (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem 's ochtends 7,5 ml suspensie en 's avonds 7,5 ml suspensie in.

Kinderen (van 1 tot 18 jaar)

- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 gram of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Levertransplantatie

Volwassenen

- De eerste orale dosis CellCept zal u op zijn vroegst 4 dagen na de transplantatie worden gegeven en als u in staat bent de orale medicatie in te nemen.
- De dagelijkse dosis is 15 ml suspensie (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem 's ochtends 7,5 ml suspensie en 's avonds 7,5 ml suspensie in.

Kinderen (van 1 tot 18 jaar)

- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 gram of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Bereiden van dit middel

Het geneesmiddel wordt in de vorm van een poeder geleverd. Voor gebruik moet het geneesmiddel gemengd worden met gezuiverd water. Uw apotheker zal normaal gesproken het geneesmiddel klaarmaken. Als u zelf het geneesmiddel klaar moet maken, zie dan rubriek 7 “Bereiden van dit middel”.

De wijze van innemen

U moet gebruik maken van het spuitje en het flessentussenstuk die bij het geneesmiddel geleverd zijn om de juiste dosis af te meten.

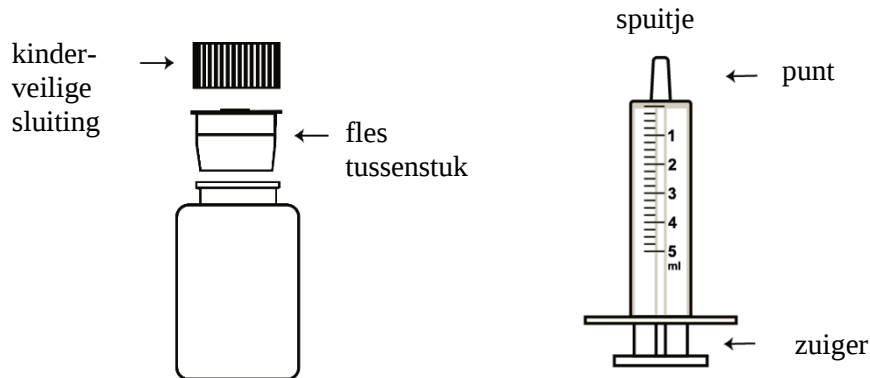
Zorg ervoor dat u de droge poeder niet inademt. Zorg er ook voor dat u het niet op uw huid, in de mond of neus krijgt.

Zorg ervoor dat u het bereide geneesmiddel niet in uw ogen krijgt.

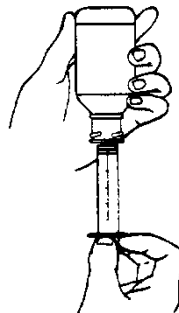
- Als dit gebeurt, spoel dan uw ogen met kraanwater.

Zorg ervoor dat u het bereide geneesmiddel niet op uw huid krijgt.

- Als dit gebeurt, was dan het gebied grondig met water en zeep.



1. Voor elk gebruik de gesloten fles gedurende ongeveer 5 seconden goed schudden.
2. Haal de kindveilige sluiting van de fles.
3. Pak het spuitje en duw de zuiger helemaal naar beneden richting de punt van het spuitje.
4. Steek daarna de punt van het spuitje stevig in de opening van het flessentussenstuk.
5. Draai het geheel (fles en spuitje) ondersteboven (zie figuur hieronder).



6. Trek de zuiger langzaam terug.
Blijf trekken totdat de gewenste hoeveelheid van het geneesmiddel in het spuitje zit.
7. Draai het geheel weer rechtop.
Houd het gehele spuitje vast en trek deze voorzichtig uit het flessentussenstuk. Het flessentussenstuk moet in de fles blijven zitten.
Plaats het uiteinde van het spuitje direct in uw mond en slik het geneesmiddel door.
Meng het geneesmiddel niet met andere vloeistoffen bij het doorslikken. Sluit na elk gebruik de fles met de kindveilige sluiting.
8. Direct na de inname – haal het spuitje uit elkaar, spoel het onder stromend water schoon en laat het aan de lucht drogen vóór het volgende gebruik.

Kook het spuitje **niet**. Gebruik **geen** doekjes die oplosmiddelen bevatten om schoon te maken.

Gebruik **geen** doekjes om af te drogen.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u beide spuitjes bent verloren of als ze beschadigd zijn. Hij/zij kan u vertellen hoe u uw medicijn kunt blijven innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer CellCept heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan direct contact op met een arts of ga direct naar de eerstehulpafdeling van een ziekenhuis. Doe dit ook als iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel inneemt. Neem de verpakking van het geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een keer vergeet uw geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Ga daarna gewoon door met innemen op de normale tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van CellCept, behalve als uw arts dit gezegd heeft. Als u stopt, wordt de kans groter dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk directe medische behandeling nodig:

- u heeft een verschijnsel van een infectie zoals koorts of een zere keel
- u heeft een onverwachte blauwe plek of bloeding
- u heeft uitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel en moeite met ademen – u heeft mogelijk een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem).

Meest voorkomende problemen

Een paar van de meest voorkomende problemen zijn diarree, verminderd aantal witte of rode cellen in het bloed, infectie en overgeven. Uw arts zal regelmatig uw bloed testen om na te gaan of er veranderingen zijn in:

- het aantal cellen in uw bloed of verschijnselen van infecties

Infectiebestrijding

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Dit is om ervoor te zorgen dat u uw getransplanteerde orgaan niet zal afstoten. Als gevolg daarvan zal uw lichaam niet zo goed als gewoonlijk in staat zijn infecties te bestrijden. Dit betekent dat u mogelijk vatbaarder bent voor infecties dan normaal. Dit kunnen onder andere infecties in de hersenen, huid, mond, maag en darmen, longen en urinewegen zijn.

Lymfe- en huidkanker

Zoals bij patiënten die dit soort geneesmiddelen (immunosuppressiva) gebruiken, heeft ook een zeer klein aantal patiënten die CellCept gebruiken kanker met name van het lymfesysteem en de huid ontwikkeld.

Algemene bijwerkingen

U kunt algemene bijwerkingen krijgen die invloed hebben op uw gehele lichaam. Deze zijn onder andere ernstige allergische reacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem), koorts, grote vermoeidheid, moeite met slapen, pijn (zoals buik-, borst-, gewrichts- of spierpijn), hoofdpijn, griepachtige verschijnselen en zwelling.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Huidaandoeningen zoals:

- acne, koortsblaasjes, versnelde aanmaak van huidcellen, gordelroos, haaruitval, uitslag, jeuk.

Aandoeningen van de urinewegen zoals:

- bloed in de urine.

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal en de mond zoals:

- zwelling van het tandvlees en mondzweren
- ontsteking van de alvleesklier, dikke darm of maag
- aandoeningen van maag en/of darmen, waaronder bloedingen
- leverproblemen
- diarree, verstopping, misselijkheid, indigestie, verlies van eetlust, winderigheid.

Aandoeningen van het zenuwstelsel zoals:

- duizeligheid, slaperigheid of een doof gevoel
- bevingen, spierspasmen, stuipen
- zich angstig of depressief voelen, veranderingen in uw stemming of gedachten.

Aandoeningen van hart en bloedvaten zoals:

- verandering in bloeddruk, versnelde hartslag, verwijding van bloedvaten.

Aandoeningen van de longen zoals:

- longontsteking (pneumonie), bronchitis
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- vocht in de longen of in de borstkas
- bijholteproblemen.

Andere bijwerkingen zoals:

- gewichtsverlies, jicht, hoge bloedsuikerspiegels, bloedingen, blauwe plekken.

Aanvullende bijwerkingen bij kinderen en jongeren

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- De bereide suspensie is 2 maanden houdbaar. Na die datum de suspensie niet meer gebruiken.
- De poeder voor suspensie voor oraal gebruik: bewaren beneden 30 °C.

- De bereide suspensie: bewaren beneden 30 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mycofenolaatmofetil. Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitol, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumcitraat, sojalecithine, gemengde fruitsmaakstof, xanthaangom, aspartaam* (E951), methylparahydroxybenzoaat (E218), watervrij citroenzuur. Zie ook rubriek 2 “Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden” en “CellCept bevat natrium”.
*bevat fenylalanine overeenkomend met 2,78 mg/5 ml suspensie.

Hoe ziet CellCept eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Elke fles van 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik bevat 35 g mycofenolaatmofetil. Bereid met 94 ml gezuiverd water. Na bereiding is het volume van de suspensie 175 ml wat een bruikbaar volume van 160 - 165 ml oplevert. 5 ml van de bereide suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil.
- Een flessentussenstuk en 2 spuitjes voor orale toediening worden eveneens geleverd.

7. Bereiden van dit middel

Uw apotheker zal normaal gesproken het geneesmiddel voor u bereiden. Als u zelf het geneesmiddel moet bereiden volg dan de hieronder beschreven stappen:

Zorg ervoor dat u de droge poeder niet inademt. Zorg er ook voor dat u de poeder niet op uw huid of in uw mond of neus krijgt.

Zorg ervoor dat u het bereide geneesmiddel niet in uw ogen krijgt.

- Als dit gebeurt, spoel dan de ogen met kraanwater.

Zorg ervoor dat u het bereide geneesmiddel niet op uw huid krijgt.

- Als dit gebeurt, reinig dan het gebied grondig met water en zeep.

1. Tik een paar keer tegen de bodem van de gesloten fles om de poeder los te maken.
2. Meet 94 ml gezuiverd water af in een maatglas.
3. Voeg ongeveer de helft van het gezuiverde water toe aan de fles.
 - Schud daarna de gesloten fles goed gedurende ongeveer één minuut.
4. Voeg de rest van het water toe.
 - Schud daarna de gesloten fles nogmaals ongeveer 1 minuut.
5. Haal de kindveilige sluiting van de fles en duw het flessentussenstuk in de hals van de fles.
6. Sluit de fles met de kindveilige sluiting.
 - Hierdoor zitten het flessentussenstuk en de kindveilige sluiting op de juiste manier op de fles.
7. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van het bereide geneesmiddel op het etiket van de fles.
 - Het bereide geneesmiddel kan hooguit 2 maanden gebruikt worden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten mycopenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CellCept en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CellCept bevat mycopenolaatmofetil.

- Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten. CellCept wordt gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot bij volwassenen en kinderen:
 - een nier, hart of lever.
- CellCept moet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt:
- ciclosporine en corticosteroïden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycopenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycopenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies. Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycopenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor mycopenolinezuur of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u CellCept voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycopenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.
- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Anticonceptie”, “Zwangerschap en borstvoeding”).

- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u CellCept gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- als u verschijnselen heeft van een infectie zoals koorts of een zere keel
- als u onverwachte blauwe plekken of bloedingen heeft
- als u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, zoals een maagzweer
- als u van plan bent zwanger te worden of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner CellCept gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan direct contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met CellCept.

Het effect van zonlicht

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Beperk blootstelling aan zonlicht en UV-licht. Dit kan door:

- het dragen van beschermende kleding die ook uw hoofd, nek, armen en benen bedekt
- het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Kinderen

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Tabletten zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts.

Als u twijfelt over iets voor de behandeling van uw kind, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CellCept nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, zoals kruidengeneesmiddelen. CellCept kan namelijk invloed hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van CellCept.

Het is met name belangrijk dat u, voordat u CellCept begint te gebruiken, vertelt aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- azathioprine of andere geneesmiddelen die het afweermechanisme van het lichaam remmen – worden na een transplantatie gegeven
- colestyramine – gebruikt om een hoog cholesterolgehalte te behandelen
- rifampicine – een antibioticum dat gebruikt wordt om infecties zoals tuberculose (TB) te voorkomen en te behandelen
- maagzuurremmers of protonpompremmers – gebruikt om zuurproblemen in de maag, zoals indigestie, te behandelen
- fosfaatbinders – gebruikt door mensen met chronisch nierfalen om de hoeveelheid fosfaat die wordt geabsorbeerd in het bloed te verminderen

- antibiotica – gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- isavuconazol – gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- telmisartan – gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen.

Vaccins

Als u een vaccinatie moet krijgen (met levend vaccin) terwijl u CellCept gebruikt, neem dan eerst contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u moeten adviseren welke vaccins voor u geschikt zijn.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met CellCept en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Inname van eten en drinken heeft geen invloed op uw behandeling met CellCept.

Anticonceptie bij vrouwen die CellCept gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met CellCept. Dit geldt:

- voordat u CellCept begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met CellCept
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van CellCept.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:

- U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
- Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöfrectomie).
- Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
- Uw eierstokken werken niet meer (prematuur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
- U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
- U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die CellCept gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met CellCept.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, bespreek dan met uw arts wat de mogelijke risico's en andere behandelingen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden

- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycopenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen maar u moet CellCept wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycopenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23-27%) bij het ongeboren kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld zijn onder andere afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm, de nieren en het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptie-advies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik CellCept niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terecht komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CellCept heeft matige invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

CellCept bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel neemt u in?

De hoeveelheid die u neemt hangt af van het soort transplantaat dat u heeft gekregen. De gebruikelijke dosering wordt hieronder aangegeven. De behandeling zal doorgaan zo lang als u dat nodig heeft om te voorkomen dat uw lichaam uw getransplanteerde orgaan afstoot.

Niertransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt binnen 3 dagen na de transplantatie toegediend.
- De dagelijkse dosis is 4 tabletten (2 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem 's ochtends 2 tabletten en dan 's avonds weer 2 tabletten.

Kinderen

- Tabletten zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.

- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De aanbevolen onderhoudsdosering blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 gram). De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts.

Harttransplantatie

Volwassenen

- De eerste dosis wordt binnen 5 dagen na de transplantatie toegediend.
- De dagelijkse dosis is 6 tabletten (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem ’s ochtends 3 tabletten en dan ’s avonds weer 3 tabletten.

Kinderen

- Tabletten zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 gram).

Levertransplantatie

Volwassenen

- De eerste orale dosis CellCept zal u op zijn vroegst 4 dagen na de transplantatie worden gegeven en als u in staat bent orale geneesmiddelen door te slikken.
- De dagelijkse dosis is 6 tabletten (3 gram van het geneesmiddel) verdeeld over 2 afzonderlijke doses.
- Neem ’s ochtends 3 tabletten en dan ’s avonds weer 3 tabletten.

Kinderen

- Tabletten zijn alleen geschikt voor kinderen die in staat zijn om geneesmiddelen in een vaste orale toedieningsvorm te slikken zonder het risico op verstikking. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden gegeven volgens het voorschrift van de arts. Als u twijfelt, neem dan voor gebruik contact op met uw arts of apotheker.
- De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind.
- De arts van uw kind zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van de lengte en het gewicht van uw kind (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of “m²”). De aanbevolen eerste dosis is tweemaal daags 600 mg/m². De dosis moet individueel worden vastgesteld op basis van de klinische beoordeling van de arts. Als dit goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot een onderhoudsdosis van tweemaal daags 900 mg/m² indien nodig (maximale totale dagelijkse dosis van 3 gram).

De wijze van innemen

- Neem de tabletten in hun geheel in met een glas water.
- Breek de tabletten niet en verpulver ze niet.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer CellCept heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan direct contact op met een arts of ga direct naar de eerstehulpafdeling van een ziekenhuis. Doe dit ook als iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel inneemt. Neem de verpakking van het geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een keer vergeet uw geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Ga daarna gewoon door met innemen op de normale tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van CellCept, behalve als uw arts dit gezegd heeft. Als u stopt, wordt de kans groter dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk directe medische behandeling nodig:

- u heeft een verschijnsel van een infectie zoals koorts of een zere keel
- u heeft een onverwachte blauwe plek of bloeding
- u heeft uitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel en moeite met ademen – u heeft mogelijk een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem).

Meest voorkomende problemen

Een paar van de meest voorkomende problemen zijn diarree, verminderd aantal witte of rode cellen in het bloed, infectie en overgeven. Uw arts zal regelmatig uw bloed testen om na te gaan of er veranderingen zijn in:

- het aantal cellen in uw bloed of verschijnselen van infecties

Infectiebestrijding

CellCept onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Dit is om ervoor te zorgen dat u uw getransplanteerde orgaan niet zal afstoten. Als gevolg daarvan zal uw lichaam niet zo goed als gewoonlijk in staat zijn infecties te bestrijden. Dit betekent dat u mogelijk vatbaarder bent voor infecties dan normaal. Dit kunnen onder andere infecties in de hersenen, huid, mond, maag en darmen, longen en urinewegen zijn.

Lymfe- en huidkanker

Zoals bij patiënten die dit soort geneesmiddelen (immunosuppressiva) gebruiken, heeft ook een zeer klein aantal patiënten die CellCept gebruiken kanker met name van het lymfesysteem en de huid ontwikkeld.

Algemene bijwerkingen

U kunt algemene bijwerkingen krijgen die invloed hebben op uw gehele lichaam. Deze zijn onder andere ernstige allergische reacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem), koorts, grote vermoeidheid, moeite met slapen, pijn (zoals buik-, borst-, gewrichts- of spierpijn), hoofdpijn, griepachtige verschijnselen en zwelling.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Huidaandoeningen zoals:

- acne, koortsblaasjes, versnelde aanmaak van huidcellen, gordelroos, haaruitval, uitslag, jeuk.

Aandoeningen van de urinewegen zoals:

- bloed in de urine.

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal en de mond zoals:

- zwelling van het tandvlees en mondzweren
- ontsteking van de alveesklier, dikke darm of maag
- aandoeningen van maag en/of darmen, waaronder bloedingen
- leverproblemen
- diarree, verstopping, misselijkheid, indigestie, verlies van eetlust, winderigheid.

Aandoeningen van het zenuwstelsel zoals:

- duizeligheid, slaperigheid of een doof gevoel
- bevingen, spierspasmen, stuipen
- zich angstig of depressief voelen, veranderingen in uw stemming of gedachten.

Aandoeningen van hart en bloedvaten zoals:

- verandering in bloeddruk, versnelde hartslag, verwijding van bloedvaten.

Aandoeningen van de longen zoals:

- longontsteking (pneumonie), bronchitis
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- vocht in de longen of in de borstkas
- bijholteproblemen.

Andere bijwerkingen zoals:

- gewichtsverlies, jicht, hoge bloedsuikerspiegels, bloedingen, blauwe plekken.

Aanvullende bijwerkingen bij kinderen en jongeren

Kinderen, met name jonger dan 6 jaar, hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen, waaronder diarree, braken, infecties, verminderd aantal rode en witte cellen in het bloed, en mogelijk lymfe- of huidkanker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30 °C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mycofenolaatmofetil.
Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - CellCept tabletten: microkristallijne cellulose, polyvidon (K-90), croscarmellose natrium, magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “CellCept bevat natrium”).
 - De buitenlaag (coating) van de tablet: hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide (E171), polyethyleenglycol 400, indigotine (E132), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet CellCept eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- CellCept tabletten zijn lavendelkleurige, ovale tabletten. Op de ene zijde staat “CellCept 500” en op de andere zijde staat “Roche”.
- CellCept tabletten zijn beschikbaar in doosjes van 50 tabletten (blisterverpakkingen van 10 stuks) of multiverpakkingen van 150 (3 verpakkingen van 50) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.