

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 corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis mycofenolaatmofetil is 600 mg/m² tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Capsules dienen uitsluitend te worden voorgeschreven bij patiënten met een lichaamsoppervlak van ten minste 1,25 m². Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycofenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 1,5 m² kunnen mycofenolaatmofetil capsules 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; dit maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

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

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

CellCept intraveneus (IV) dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal CellCept te worden begonnen zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 gram (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de toediening is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing van CellCept 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

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen capsules niet worden geopend of vernalen 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. Overgevoelighedsreacties op CellCept zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling met CellCept 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).
- CellCept mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder 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 immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel.

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

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder CellCept, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale 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 CellCept 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 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 mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die CellCept kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen

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

Bij patiënten die met CellCept 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 CellCept. Wijzigingen in de behandeling met CellCept 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 CellCept behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

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

Gastro-intestinaal

CellCept 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 CellCept aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

CellCept 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 en de werkzaamheid van CellCept te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

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

Speciale populaties

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

Teratogene effecten

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is CellCept 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 CellCept. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met CellCept, 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 mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

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 CellCept. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen CellCept-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van CellCept-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 CellCept tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

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

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 dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van CellCept.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te 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 CellCept en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses CellCept 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 CellCept normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer CellCept 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 CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 i.v. ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van CellCept (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 CellCept is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie CellCept en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met CellCept 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 CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van CellCept 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 CellCept 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 CellCept met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie CellCept en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van CellCept, 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 CellCept (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door CellCept (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

CellCept 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.

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

Vóór het starten van de behandeling met CellCept 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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan CellCept 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 CellCept 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

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

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 (PRCA)</i>	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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 CellCept, 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 CellCept 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 CellCept, 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 CellCept krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met CellCept behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept-gerelateerde diarree liet op zichzelf staande gevallen van villusatrofie (zie rubriek 4.4)

Overgevoeligheid

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

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode

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

Congenitale misvormingen

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan CellCept 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 CellCept 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 CellCept kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g CellCept tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrie populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die CellCept 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. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met CellCept onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te 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 presystemisch metabolisme tot de werkzame metaboliet MPA. Zoals is gebleken uit de suppressie van de acute afstoting na niertransplantatie, is de immunosuppressieve werking van CellCept gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaatmofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot IV-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 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 dispositie parameters van MPA nauwkeurig te bepalen; alleen schijnbare waarden kunnen worden bepaald. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunaandoeningen werden klaringswaarden van, bij benadering, respectievelijk 10,6 l/u en 8,27 l/u gezien, met een halfwaardetijd van 17 u. Bij patiënten met een transplantatie waren de gemiddelde klaringswaarden hoger (bereik 11,9 - 34,9 l/u) en de halfwaardetijden korter (5 - 11 u), met kleine verschillen tussen patiënten met nier-, lever- of harttransplantaties. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters, afhankelijk van het soort comedicatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waardoor verminderde blootstelling wordt gezien wanneer CellCept samen met cyclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek 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 CellCept lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. 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

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 2 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/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 CellCept tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

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 CellCept (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 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 CellCept (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).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept capsules:

gepregelatineerd maïszetmeel
croscarmellosenatrium
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

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 corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

LET OP: CELLCEPT I.V. OPLOSSING 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 orale suspensie) die tot maximaal 14 dagen mag worden toegediend.

De eerste dosis CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden gegeven binnen 24 uur na transplantatie.

Toepassing bij niertransplantaties

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

Toepassing bij levertransplantaties

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

Toepassing bij speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CellCept voor infusie bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over CellCept voor infusie beschikbaar over het gebruik bij niertransplantaties bij pediatrische patiënten. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten na een levertransplantatie.

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) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g te worden vermeden. Deze patiënten dienen ook zorgvuldig te worden geobserveerd. Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde leverfunctie

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

Behandeling tijdens afstotingsepisoden

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de toediening 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 CellCept 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 mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen, moet direct contact van de droge poeder of de bereide oplossing van CellCept 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 CellCept zijn waargenomen (zie rubriek 4.8). CellCept 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is gecontra-indiceerd bij patiënten die allergisch reageren op polysorbaat 80.
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling met CellCept 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).
- CellCept mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasмата

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 immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel.

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

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder CellCept, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale 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 CellCept 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 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 mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

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

Bij patiënten die met CellCept 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 CellCept. Wijzigingen in de behandeling met CellCept 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 CellCept behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

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

Gastro-intestinaal

CellCept 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 CellCept aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

CellCept 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

Vorzichtigheid is geboden wanneer bij een combinatietherapie die immunosuppressiva bevat die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bijv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Middelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA (bijv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels en de werkzaamheid van CellCept te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immunosuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

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

Speciale populaties

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

Teratogene effecten

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is CellCept 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 CellCept. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met CellCept, 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 mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

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.

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

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

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 dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van CellCept.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te 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 CellCept en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses CellCept 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 CellCept normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer CellCept 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 CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 i.v. ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van CellCept (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 CellCept is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie CellCept en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met CellCept 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 CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van CellCept 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 CellCept 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 CellCept met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie CellCept en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van CellCept, 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 CellCept (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door CellCept (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie 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 mycofenolaat. 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 CellCept, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

CellCept 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.

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

Vóór het starten van de behandeling met CellCept 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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan CellCept 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 CellCept 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 anofthalmie, 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

CellCept heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. CellCept 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 CellCept 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- en levertransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia (PRCA)</i>	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak
Pseudolymfoom	Soms	Soms
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Acidose	Vaak	Vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak
Jicht	Vaak	Vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen		
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak
Dysgeusie	Soms	Soms
Hartaandoeningen		
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie
Bloedvataandoeningen		
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Bronchiëctasie	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak
Longfibrose	Zeer zelden	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak
Oesofagitis	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak
Stomatitis	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid	Soms	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen		
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Acne	Vaak	Vaak
Alopecia	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Vaak	Vaak
Spierswakte	Vaak	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen		
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak
Hernia	Vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak
De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Soms	Soms

Bijwerkingen gerelateerd aan perifere veneuze infusie waren flebitis en trombose, beide waargenomen bij 4% van de patiënten die met 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 CellCept, 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 niertransplantatiepatiënten 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 CellCept 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 CellCept, 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 CellCept krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met CellCept behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevalen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept-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

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

Congenitale misvormingen

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan CellCept 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 CellCept 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 CellCept kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

Speciale populaties

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die CellCept 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. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

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

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 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 wordt gezien wanneer CellCept samen met cyclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Equivalentie met orale toedieningsvormen

De AUC-waarden van MPA, die worden verkregen na de intraveneuze toediening van 1 g tweemaal daags CellCept 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 CellCept. Bij levertransplantatiepatiënten resulteerde de toediening van 1 g intraveneus CellCept tweemaal daags, gevolgd door 1,5 g CellCept oraal, in AUC-waarden van MPA die overeenkwamen met de waarden, gevonden bij niertransplantatiepatiënten die 1 g CellCept 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 CellCept lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. 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 CellCept (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 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 CellCept (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 samengaand met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaatmofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens, die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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, dient het begin van de toediening van de oplossing voor infusie te 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 reconstitutiestap door middel van 5% glucose voor intraveneuze infusie en de tweede stap is een verdunningsstap met 5% glucose voor intraveneuze infusie. Een uitgebreide beschrijving van de bereiding volgt hieronder.

Stap 1

- a. Voor het bereiden van elke 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, dient het begin van de toediening van de oplossing voor infusie te geschieden binnen 3 uur na de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel. Bewaar de oplossing bij 15 - 30 °C.

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

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

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 orale suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting, bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

De behandeling met 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie dient te worden begonnen binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis mycofenolaatmofetil 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie is 600 mg/m^2 tweemaal daags toegediend (tot een maximum van 2 g/10 ml orale suspensie per dag). 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; dit maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

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

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

CellCept intraveneus (IV) dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal CellCept te worden begonnen zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 gram (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

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

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen 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 CellCept zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling met CellCept 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).
- CellCept mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma

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

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder CellCept, 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 CellCept 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 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 mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

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

Bij patiënten die met CellCept 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 CellCept. Wijzigingen in de behandeling met CellCept 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 CellCept behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

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

Gastro-intestinaal

CellCept 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 CellCept aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

CellCept 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 en de werkzaamheid van CellCept te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van

MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

CellCept 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie 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.

Speciale populaties

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

Teratogene effecten

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is CellCept 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 CellCept. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met CellCept, 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 mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

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 CellCept. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen CellCept-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van CellCept-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 CellCept tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

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

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 dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van CellCept.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te 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 CellCept en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses CellCept 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 CellCept normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer CellCept 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 CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 i.v. ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van CellCept (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 CellCept is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie CellCept en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met CellCept 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 CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van CellCept 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 CellCept 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 CellCept met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie CellCept en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van CellCept, 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 CellCept (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door CellCept (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie 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 mycofenolaat. 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 CellCept, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

CellCept 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.

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

Vóór het starten van de behandeling met CellCept 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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan CellCept 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 CellCept 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

CellCept heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. CellCept 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 CellCept 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-, lever- en hart-transplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
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 CellCept, 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 CellCept 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 CellCept, 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 CellCept krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met CellCept behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met CellCept 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 CellCept 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 immunocompromitteerde patiënten, zoals patiënten die CellCept 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 CellCept-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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan CellCept 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 CellCept 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 CellCept kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g CellCept tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrische populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die CellCept 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. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met CellCept onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te 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 CellCept gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaatmofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot IV-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 wordt gezien wanneer CellCept samen met cyclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek 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 CellCept lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. 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

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrie niertransplantatiepatiënten (van 2 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/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 CellCept tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

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 CellCept (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 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 CellCept (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).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie

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 orale suspensie is gedurende 2 jaar houdbaar.

De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor orale suspensie 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 orale suspensie 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.)

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 patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis mycofenolaatmofetil is 600 mg/m² tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Tabletten dienen uitsluitend te worden voorgeschreven bij patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 1,5 m² 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; dit maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

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

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

CellCept intraveneus (IV) dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal CellCept te worden begonnen zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 gram (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de toediening is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing van CellCept 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

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen de tabletten niet worden vernalen.

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 CellCept zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling met CellCept 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).
- CellCept mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- CellCept mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasмата

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, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder CellCept, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus-geassocieerde Progressieve Multifocale 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 CellCept 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 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 mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

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

Bij patiënten die met CellCept 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 CellCept. Wijzigingen in de behandeling met CellCept 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 CellCept behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

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

Gastro-intestinaal

CellCept 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 CellCept aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

CellCept 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 en de werkzaamheid van CellCept te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immunosuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

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

Speciale populaties

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

Teratogene effecten

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is CellCept 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 CellCept. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met CellCept, 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 mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

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 CellCept. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen CellCept-patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van CellCept-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 CellCept tegelijk wordt toegediend met PPI's.

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

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

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 dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van CellCept.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te 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 CellCept en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses CellCept 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 CellCept normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer CellCept 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 CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 i.v. ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van CellCept (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 CellCept is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie CellCept en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met CellCept 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 CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van CellCept 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 CellCept 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 CellCept met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie CellCept en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van CellCept, 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 CellCept (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door CellCept (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie 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 mycofenolaat. 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 CellCept, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

CellCept 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 met CellCept 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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan CellCept 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 CellCept 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

CellCept heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. CellCept 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 CellCept 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 frequentie categorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde

bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, lever- en hart-transplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

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 (PRCA)</i>	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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
Maagdarfstelselaandoeningen			
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

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
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 bindweefsel-aandoeningen			
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 CellCept, 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 CellCept 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 CellCept, 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 CellCept krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met CellCept behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevalen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept-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

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

Congenitale misvormingen

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan CellCept 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 CellCept 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 CellCept kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

verhoogde inflammatoire markers. Case reports in de literatuur beschreven snelle verbetering na het stoppen met het geneesmiddel.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g CellCept tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrische populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die CellCept 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. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met CellCept onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te 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 CellCept gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaatmofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot IV-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 comedatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waardoor verminderde blootstelling wordt gezien wanneer CellCept samen met cyclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek 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 CellCept lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. 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

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 2 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/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 CellCept tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

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 CellCept (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 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 CellCept (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 samengaand met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaatmofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens, die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept tabletten

microkristallijne cellulose
polyvidon (K-90)
croscarmellosenatrium
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

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-Str. 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-Str. 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 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)**

Niet van toepassing.

- **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 mycofenolaat. Daarnaast mogen mannen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na staken van de behandeling met mycofenolaat.

- 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.

In aanvulling hierop, zal een vragenlijst om zwangerschappen op te volgen moeten worden afgestemd met de nationale bevoegde instanties, voor het uitvragen van details over de blootstelling tijdens de zwangerschap, waaronder moment en dosis; duur van de behandeling, vóór en tijdens de zwangerschap; gebruik van andere geneesmiddelen; bekende teratogene risico's en alle details over congenitale misvormingen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

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 DIENT 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

Charge

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

Charge

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 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

Charge

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
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 500 mg mycofenolaatmofetil (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 DIENT 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

Charge

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
mycofenolaatmofetil
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 orale suspensie
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor orale suspensie
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-hydroxybenzoaat (E218).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie
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 DIEN'T 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

Charge

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 orale suspensie
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor orale suspensie
5 ml suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie

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 DIENT 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 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

Charge

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
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

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 DIEN TEGEN 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/1/96/005/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

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 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 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

Charge

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 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 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

Charge

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 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 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 mycofenolaatmofetil.

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

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

- een nier, hart of lever.

CellCept moet samen met andere geneesmiddelen worden gebruikt:

- ciclosporine en corticosteroiden.

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 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

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

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 (premaatur 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 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 een 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 (2 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 (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of "m²"). De aanbevolen dosis is tweemaal daags 600 mg/m².

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een harttransplantatie hebben gehad.

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een levertransplantatie hebben gehad.

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

Kinderen hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen. Deze zijn onder andere diarree, infecties, een verminderd aantal witte cellen en een verminderd aantal rode cellen in het bloed.

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, gordelroos, versnelde aanmaak van huidcellen, 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.

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.
 - 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 bovenhelft van de capsule staat in zwart “CellCept 250” vermeld en op de onderhelft 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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
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 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 uw 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 (premaatur 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 een 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 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 tandvles 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.

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, dient de toediening van de oplossing binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning plaats te vinden.

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 dient toegediend te worden als een intraveneus (IV) infuus. De infuussnelheid moet dusdanig ingesteld worden dat een toedieningsduur van 2 uur bereikt wordt.

CellCept IV 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

Česká republika

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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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 1 g/5 ml poeder voor orale suspensie 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 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 mycofenolaatmofetil.

- Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten. CellCept wordt gebruikt om te voorkomen dat uw lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot:
 - 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

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 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 fenylketonurie (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

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

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 (premaatur 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 een 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 orale suspensie bevat aspartaam. Als u lijdt aan een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte die “fenyketonurie” heet, bespreek dit dan met uw arts voordat u begint met het innemen van dit geneesmiddel.
- CellCept orale suspensie 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 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 (2 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 dosis is tweemaal daags 600 mg/m².

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een harttransplantatie hebben gehad.

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een levertransplantatie hebben gehad.

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.

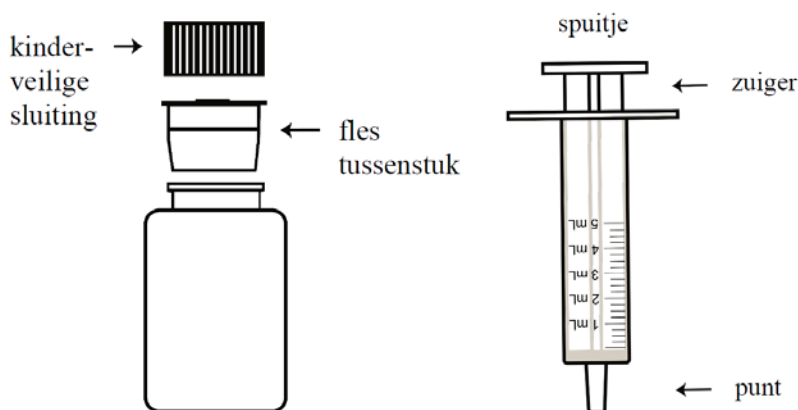
Zorg ervoor dat u de droge poeder niet inademt. Zorg er ook voor dat u het niet op uw huid, in de mond of neus krijgt.

Zorg ervoor dat u het bereide geneesmiddel niet in uw ogen krijgt.

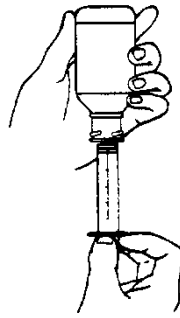
- Als dit gebeurt, spoel dan uw ogen met kraanwater.

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

Kinderen hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen. Deze zijn onder andere diarree, infecties, een verminderd aantal witte cellen en een verminderd aantal rode cellen in het bloed.

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, gordelroos, versnelde aanmaak van huidcellen, haaruitval, uitslag, jeuk.

Aandoeningen van de urinewegen zoals:

- bloed in de urine.

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal en de mond zoals:

- zwelling van het tandvles 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.

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 orale suspensie: 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”.
- *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

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/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

CellCept 500 mg filmomhulde tabletten 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 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 mycofenolaatmofetil.

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

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 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

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

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 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 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 een 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 (2 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 (lichaamsoppervlak – gemeten in vierkante meters of "m²"). De aanbevolen dosis is tweemaal daags 600 mg/m².

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een harttransplantatie hebben gehad.

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

- Er is geen informatie over het gebruik van CellCept bij kinderen die een levertransplantatie hebben gehad.

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

Kinderen hebben een grotere kans om bepaalde bijwerkingen te krijgen dan volwassenen. Deze zijn onder andere diarree, infecties, een verminderd aantal witte cellen en een verminderd aantal rode cellen in het bloed.

Infectiebestrijding

CellCept onderdrukt het afweermecanisme 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, gordelroos, versnelde aanmaak van huidcellen, 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.

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 bijsluiters 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.
 - 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

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
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>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens uit de literatuur met betrekking tot de uitscheiding van mycofenolzuur in de moedermelk is het PRAC van mening dat de uitscheiding van mycofenolzuur in de moedermelk ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur bevatten dienovereenkomstig aangepast moeten worden.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen.