



Ziekenhuis/Instelling
Naam arts
Afdeling
Adres
Postcode WOONPLAATS

Woerden, 18 februari 2008

Betreft: Belangrijke veiligheidsinformatie: Meldingen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij met CellCept® (mycofenolaat mofetil) behandelde patiënten

Geachte heer/mevrouw naam

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Roche u over nieuwe veiligheidsgegevens betreffende CellCept® (mycofenolaat mofetil).

- Er zijn enkele meldingen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die behandeld zijn met CellCept®. Deze meldingen zijn weliswaar vertekend door onderliggende factoren; met name de onderliggende aandoening, gelijktijdige toediening van andere immunosuppressiva en de latentietijd tussen het gebruik van CellCept® en het ontstaan van PML. Echter gezien de in enkele gevallen waargenomen tijdsrelatie met het product, kan niet worden uitgesloten dat CellCept® hieraan bijdraagt.
- De Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) voor CellCept® is aangepast gebaseerd op deze nieuwe informatie.
- Artsen dienen PML in overweging te nemen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die na behandeling met CellCept® neurologische klachten melden. Het is klinisch geïndiceerd om door te verwijzen naar een specialist voor onderzoek en controle. Bij patiënten die PML ontwikkelen dient in overweging te worden genomen om de totale immunosuppressie te verminderen. Bij transplantatiepatiënten kan het minder krachtig onderdrukken van de immuunrepons echter het transplantaat in gevaar brengen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS) en heeft meestal overlijden of ernstige invaliditeit van de patiënt tot gevolg. PML wordt veroorzaakt door reactivatie van het JC virus, a polyomavirus dat wereldwijd in latente vorm bij 70 – 90% van de volwassen populatie voorkomt. Het JC virus is normaal gesproken symptoomloos aanwezig en veroorzaakt alleen bij immunogecompromitteerde patiënten PML. De factoren die leiden tot het actief worden van deze latente infectie zijn niet geheel duidelijk, hoewel beschreven is dat afwijkingen in T-cellen belangrijk zijn voor reactivatie van het JC virus en PML. Patiënten hebben veelal focale CZS afwijkingen en via röntgenonderzoek is aantoonbaar dat de witte stof is aangetast zonder dat de grijze massa is aangedaan.

PML is ook waargenomen bij transplantatiepatiënten die gelijktijdig verschillende immunosuppressiva toegediend kregen. Van alle gemelde PML gevallen bij transplantatiepatiënten ontstond 75% subacuut; hemiparese, apathie en verwarring waren de meest voorkomende symptomen. PML dient te worden overwogen bij iedere transplantatiepatiënt die neurologische symptomen met betrekking tot het centraal zenuwstelsel ontwikkelt.

PML is ook gemeld bij andere immunogecompromitteerde patiënten, waaronder HIV-positieve patiënten, kankerpatiënten en patiënten met auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematoses (SLE). De incidentie van PML bij auto-immuun ziekten is niet bekend, er zijn echter een aantal gevallen in de literatuur beschreven. PML is gemeld bij patiënten met SLE die behandeld werden met prednison, azathioprine, cyclofosfamide en andere immunosuppressiva.

CellCept® en PML

De CHMP heeft de gegevens met betrekkingen tot de meldingen van PML bij met CellCept® behandelde patiënten beoordeeld.

CellCept (mycofenolaat mofetil), inmiddels meer dan 10 jaar op de markt, is een immunosuppressief middel dat in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden is geïndiceerd voor profylaxe van acute orgaanafstoting bij volwassenen die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan en bij kinderen en adolescenten (2-18 jaar) die een niertransplantatie ondergaan.

Er zijn enkele gevallen van PML beschreven bij nier-, hart- en longtransplantatiepatiënten en bij SLE-patiënten die zijn behandeld met CellCept®. De behandeling van SLE is binnen de Europese Unie geen geregistreerde indicatie voor CellCept®. De transplantatiepatiënten waren mannen (leeftijd 33-62 jaar) die gelijktijdig andere immunosuppressiva (bijv. tacrolimus, basiliximab, prednison en ciclosporine) gebruikten. De SLE patiënten waren vrouwen (leeftijd 40-53 jaar) met eerder vastgesteld SLE. De SLE patiënten werden ook gelijktijdig behandeld met andere geneesmiddelen waaronder ciclosporine, cyclofosfamide en steroiden. Diagnoses werden bevestigd door detectie van het JC virus in de cerebrospinale vloeistof en/of door het nemen van een hersenbiopt. De afloop varieerde van herstel tot verbetering of overlijden.

PML dient in overweging te worden genomen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die na behandeling met CellCept® neurologische klachten melden. Verwijzing naar een specialist voor nader onderzoek en controle moet worden overwogen. Vermindering van de totale immunosuppressie dient eveneens te worden overwogen bij patiënten die PML ontwikkelen. Bij transplantatiepatiënten kan het minder krachtig onderdrukken van de immuunrespons echter het transplantaat in gevaar brengen. Naast het verminderen van de totale immunosuppressie zijn er geen interventies die PML op een betrouwbare manier kunnen voorkomen, of die een adequate behandeling bieden wanneer het optreedt.



Roche zal de veiligheid van CellCept nauwlettend blijven volgen en de registratieautoriteiten op de hoogte houden van ernstige bijwerkingen.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. U kunt hieraan meewerken door bijwerkingen aan ons te melden. U wordt daarbij verzocht zo veel mogelijk informatie te geven, inclusief informatie over de medische achtergrond, co-medicatie en start- en behandelingsdata.

In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutische Kompas.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de afdeling Drug Safety van Roche, via telefoonnummer +31 (0) 348 438045

Met vriendelijke groet,

Roche Nederland B.V.

M.I.J. Hetterscheid, arts MBA
Director Nephrology, Transplantation,
Primary Care & Virology

Dr. J. Smit
Medical Manager

Bijlage:

Samenvatting van de Productkenmerken (met de veranderingen zichtbaar) zoals goedgekeurd door de CHMP in de vergadering van januari 2008

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 500 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 500 mg mycofenolaat mofetil.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

CellCept-tabletten: lavendelblauwe tablet met de indruk "CellCept 500" aan de ene en het "Bedrijfslogo" 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 terzake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Toepassing bij niertransplantaties:

Volwassenen: de toediening van oraal CellCept dient te worden begonnen binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar): de aanbevolen dosis mycofenolaat mofetil is 600 mg/m^2 tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). CellCept tabletten dienen uitsluitend te worden voorgeschreven bij patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan $1,5 \text{ m}^2$ 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.

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

Toepassing bij harttransplantaties:

Volwassenen: de toediening van oraal CellCept 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).

Kinderen: Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toediening bij levertransplantaties:

Volwassenen: CellCept 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).

Kinderen: Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij bejaarden (≥ 65 jaar): de aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor bejaarden.

Toepassing bij gestoorde nierfunctie: bij niertransplantatiepatiënten met ernstige chronisch gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 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 ernstige chronisch gestoorde nierfunctie.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Allergische reacties op CellCept zijn waargenomen (zie rubriek 4.8). Daarom wordt CellCept afgeraden voor patiënten met een overgevoeligheid voor mycofenolaat mofetil of mycofenolzuur.

CellCept is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Voor informatie over het gebruik tijdens de zwangerschap en anticonceptiemaatregelen zie rubriek 4.6.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

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

Te sterk onderdrukken van het immuunsysteem doet de gevoeligheid voor infecties toenemen inclusief opportunistische infecties, fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8).

Gevallen van Progressieve Multifocale Leukencefalopathie (PML), in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij met CellCept behandelde patiënten. De gemelde gevallen hadden over het algemeen risicofactoren voor PML, waaronder immunosuppressieve therapieën en een stoornis van de immuunfunctie. Bij immunosuppressieve patiënten dienen artsen PML te overwegen tijdens de differentiale diagnose van patiënten die melding maken van neurologische symptomen en consultatie door een neuroloog moet worden beschouwd als klinisch geïndiceerd. Er dient te worden overwogen de totale immunosuppressie te verlagen bij patiënten die PML ontwikkelen. Bij transplantatiepatiënten kan een verlaagde immunosuppressie het transplantaat echter in gevaar brengen.

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.

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.

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

CellCept is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Op theoretische gronden moet het daarom vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmiller-syndroom.

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

Met het oog op de significante reductie van de AUC van MPA door colestyramine dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdig toedienen van CellCept en geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van CellCept.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Aciclovir: bij co-medicatie van mycofenolaat mofetil 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 nierfunctiestoornis bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaat mofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

Antacida met magnesium- en aluminiumhydroxides: de absorptie van mycofenolaat mofetil was verminderd bij gelijktijdige toediening van antacida

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

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

Ciclosporine A: de farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaat mofetil. Als de gelijktijdige behandeling met ciclosporine wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te worden gehouden met een toename in MPA AUC van ongeveer 30%.

Ganciclovir: op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaat mofetil 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 contraceptiva: de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van orale contraceptiva werden niet beïnvloed 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 MPA blootstelling (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.

Sirolimus: bij niertransplantatiepatiënten resulteerde gelijktijdig gebruik van CellCept en CsA in een afname in MPA blootstelling van 30-50% vergeleken met patiënten die gelijktijdig sirolimus en gelijke doses CellCept gebruikten (zie tevens rubriek 4.4).

Sevelameer: na gelijktijdig gebruik van CellCept en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC₀₋₁₂ 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.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: invloed op de biologische beschikbaarheid van MPA is niet waargenomen.

Norfloxacin en metronidazol: bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer CellCept gelijktijdig werd gebruikt met afzonderlijk norfloxacin of metronidazol. Echter, de combinatie van norfloxacin en metronidazol verlaagde de MPA blootstelling met ongeveer 30% na een enkele dosis CellCept.

Tacrolimus: bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie CellCept en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metabooliet 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 patiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie niet te veranderen door CellCept (zie ook rubriek 4.4).

Andere interacties: bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaat mofetil bij apen is de AUC van MPAG driemaal verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Aanbevolen wordt om niet met de behandeling met CellCept te starten voor een zwangerschapstest negatief is gebleken. Effectieve contraceptie dient te worden gebruikt vóór, tijdens en gedurende zes weken na de beëindiging van de behandeling met CellCept (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen de instructie te krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

Het gebruik van CellCept tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen; CellCept dient enkel gebruikt te worden als er geen geschiktere alternatieve behandeling beschikbaar is. CellCept dient bij zwangere vrouwen uitsluitend te worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van CellCept bij zwangere vrouwen. Echter, congenitale misvormingen, waaronder oorafwijkingen, d.w.z. afwijkend gevormd of niet aanwezig uitwendig- of middenoor, zijn gemeld bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan CellCept in combinatie met andere immunosuppressieve geneesmiddelen. Er zijn gevallen van spontane abortus gemeld bij patiënten blootgesteld aan CellCept. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Onderzoeken hebben aangetoond dat mycofenolaat mofetil in melk van ratten wordt uitgescheiden. Het is echter niet bekend of deze stof bij de mens in moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen door mycofenolaat mofetil bij kinderen die borstvoeding krijgen, is CellCept gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie 4.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het farmacodynamische profiel en de beschreven bijwerkingen duiden erop dat bovengenoemde invloed niet waarschijnlijk is.

4.8 Bijwerkingen

De volgende ongewenste effecten hebben betrekking op bijwerkingen in klinische studies:

De voornaamste bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van CellCept in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden zijn o.a. diarree, leukopenie, sepsis en braken, en er zijn aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

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). In vergelijkende klinische studies met nier- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende tenminste 1 jaar werden gevolgd, werd CellCept toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij 0,6% van deze patiënten ontwikkelde zich een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom. Non-melanoomhuidkanker kwam voor bij 3,6% van de patiënten; andere soorten maligniteiten kwamen voor bij 1,1% van de patiënten. 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 tenminste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Opportunistische infecties:

Alle transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico van opportunistische infecties en het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting. (zie rubriek 4.4). In vergelijkende klinische studies met nier- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende tenminste 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%.

Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar):

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

Bejaarde patiënten (≥ 65 jaar):

In het algemeen kunnen bejaarde patiënten (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen tengevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen oudere patiënten die 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.

Andere bijwerkingen:

Bijwerkingen, waarschijnlijk of mogelijk aan CellCept gerelateerd, gemeld bij ≥ 1/10 en bij ≥ 1/100 tot < 1/10 van met CellCept behandelde patiënten in de vergelijkende klinische studies met nier- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten, worden weergegeven in de volgende tabel.

Bijwerkingen, waarschijnlijk of mogelijk aan CellCept gerelateerd, gemeld bij patiënten behandeld met CellCept in klinische nier-, hart- en leverstudies in combinatie met ciclosporine and corticosteroiden

Binnen de systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen gerangschikt op frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen		Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Sepsis, gastro-intestinale candidiasis, urineweginfectie, herpes simplex, herpes zoster
	Vaak	Pneumonie, influenza, luchtweginfectie, luchtweg moniliasis, gastro-intestinale infectie, candidiasis, gastro-enteritis, infectie, bronchitis, faryngitis, sinusitis, schimmelinfectie van de huid, huid candidiasis, vaginale candidiasis, rhinitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zeer vaak	-
	Vaak	Huidkanker, benigne neoplasmata van de huid
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, thrombocytopenie, anemie
	Vaak	Pancytopenie, leukocytose

Systeem/orgaanklassen		Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	-
	Vaak	Acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyperglycemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperuricemie, jicht, anorexie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	-
	Vaak	Agitatie, verwarring, depressie, angst, abnormaal denken, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Convulsie, hypertonie, tremor, slaperigheid, myasthenisch syndroom, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie
Hartaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Hypotensie, hypertensie, vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Pleurale effusie, dyspnoe, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, abdominale pijn, diarree, misselijkheid
	Vaak	Gastro-intestinale bloeding, peritonitis, ileus, colitis, maagzweer, duodenale zweer, gastritis, oesofagitis, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, oprispingen
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Hepatitis, geelzucht, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Huid hypertrofie, rash, acne, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	-
	Vaak	Nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	-
	Vaak	Oedeem, pyrexie, rillingen, pijn, malaise, astenie
Onderzoeken	Zeer vaak	-
	Vaak	Verhoogde leverenzymen, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedalkalinefosfatase, gewichtsafname

N.B. 501 patiënten (dagelijks 2 g CellCept), 289 patiënten (dagelijks 3 g CellCept) en 277 patiënten (dagelijks 2 g IV/ 3 g oraal CellCept) werden behandeld in fase III studies ter preventie van afstoting van respectievelijk nier-, hart- en levertransplantaat.

De volgende ongewenste effecten hebben betrekking op bijwerkingen uit ervaring sinds het in de handel brengen:

De aard van de bijwerkingen, gemeld gedurende de periode sinds het in de handel brengen van CellCept, is vergelijkbaar met die in de vergelijkende nier-, hart- en levertransplantatiestudies. Bijkomende bijwerkingen, gemeld gedurende de periode sinds het in de handel brengen, worden hieronder beschreven, met de gerapporteerde frequentie tussen haakjes indien bekend.

Gastro-intestinaal: colitis inclusief cytomegalovirus colitis ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), pancreatitis ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en intestinale darmvlokkenatrofie.

Aandoeningen gerelateerd aan immuunsuppressie: ernstige levensbedreigende infecties, waaronder meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infectie. Gevallen van Progressieve Multifocale Leukencefalopathie (PML), in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij met CellCept behandelde patiënten. De gemelde gevallen hadden over het algemeen risicofactoren voor PML, waaronder immunosuppressieve therapieën en een stoornis van de immuunfunctie.

Agranulocytose ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en neutropenie zijn gemeld; daarom wordt aangeraden patiënten die CellCept gebruiken regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Er zijn meldingen van aplastische anemie en beenmergdepressie bij met CellCept behandelde patiënten, waarvan enkele met fatale afloop.

Allergische reacties: overgevoeligheidsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, zijn gemeld.

Congenitale misvormingen: zie voor details rubriek 4.6.

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil 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

Mycofenolaat mofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een krachtige, selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van inosine-monofosfaatdehydrogenase en remt daarom

de "de novo"-route van guanosinenucleotidesynthese zonder incorporatie in DNA. Omdat T- en B-lymfocyten sterk afhankelijk zijn voor hun proliferatie van "de novo"-synthese van purines, terwijl andere celtypes gebruik kunnen maken van de "salvage"-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na orale toediening is mycofenolaat mofetil onderhevig aan een snelle en extensieve absorptie en een totaal presystemisch metabolisme tot de werkzame metaboliet MPA. Zoals is gebleken uit de suppressie van de acute afstoting na niertransplantatie, is de immunosuppressieve werking van CellCept gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaat mofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot IV-mycophenolaat mofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaat mofetil bij toediening, tweemaal daags, van doses van 1,5 g aan niertransplantatiepatiënten. De C_{max} van MPA was echter 40% lager in aanwezigheid van voedsel. Mycofenolaat mofetil is na orale toediening systemisch niet meetbaar in het plasma. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine.

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Het gelijktijdig toedienen van colestyramine (4 g driemaal per dag) gaat samen met een reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40%, wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat.

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase tot het fenolglucuronide van MPA (MPAG) dat niet farmacologisch werkzaam is.

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

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

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

Gestoorde nierwerking:

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml•min⁻¹•1.73 m⁻²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere nierfunctiestoornis. Echter, de gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3-6 keer hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dan bij personen met een milde nierstoornis of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaat mofetil bij patiënten met ernstige chronische

nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis.

Vertraagde niertransplantaatfunctie:

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC₀₋₁₂ vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC₀₋₁₂ was echter 2 tot 3 maal hoger bij de patiënten met een vertraagde transplantaatfunctie. Er kan een voorbijgaande toename van de vrije fractie en de concentratie van plasma-MPA voorkomen bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Dosisaanpassing van CellCept lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Gestoorde leverwerking:

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

Kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar):

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten aan wie 600 mg/m² mycofenolaat mofetil tweemaal daags oraal werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren gelijk aan die welke werden gezien bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie 1 g CellCept tweemaal daags in de vroege en late posttransplantatie-periode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late posttransplantatieperiode.

Bejaarde patiënten (≥ 65 jaar):

Bij bejaarde patiënten is het farmacokinetisch gedrag niet formeel geëvalueerd.

Orale contraceptiva:

De farmacokinetiek van orale contraceptiva werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van CellCept (zie ook rubriek 4.5). 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-contraceptiva die ethinyloestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,15 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 contraceptiva aangetoond. De serumspiegels van LH, FSH en progesteron werden niet significant beïnvloed.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaat mofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 tot 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{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) wezen op de mogelijkheid dat mycofenolaat mofetil chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkingswijze, d.w.z. remming van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

Mycofenolaat mofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$. 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 $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$ misvormingen (inclusief anophtalmie, 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.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$ (inclusief anophtalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$ (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diaphragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze waarden is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten.

Zie ook rubriek 4.6.

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met mycofenolaat mofetil bij de rat, muis, hond en aap. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 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 mycofenolaat mofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept tabletten:
microkristallijne cellulose
polyvidon (K-90)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearaat.

Tablet coating:

Datum van eerste vergunning: 14 februari 1996

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 14 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>