

Risicominimalisatie materiaal voor voorschrijvers betreffende mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen

Dit risicominimalisatie materiaal voor mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van deze geneesmiddelen te beperken of te voorkomen.

Gebruik dit materiaal tijdens uw discussie met de patiënt en bij het beantwoorden van eventuele vragen of zorgen van de patiënt.

Er is ook *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* dat door de behandelend arts moet worden overhandigd aan alle patiënten die met een mycofenolaat-bevattend geneesmiddel worden behandeld (zowel nieuwe als bestaande patiënten).

Voorkom zwangerschappen tijdens de behandeling met mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen. Mycofenolaat is sterk teratogeen en verhoogt het risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Breng patiënten op de hoogte van de risico's geassocieerd met het gebruik van mycofenolaat en van alle risicobeperkende maatregelen
- Sluit een zwangerschap uit voor de start van de behandeling met mycofenolaat bij een vrouw
- Informeer zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten voor de start of voortzetting van de behandeling met mycofenolaat over het risico op schadelijke effecten voor de baby, de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact met u op te nemen bij een mogelijke zwangerschap

Voor een digitale versie (pdf) van dit materiaal en het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten*, zie www.mycofenolaat-rmm.nl.

Risico's van mycofenolaat bij blootstelling tijdens de zwangerschap

Preklinisch bewijs

Mycofenolaat is sterk teratogeen en is geassocieerd met een verhoogde incidentie van spontane abortus en congenitale misvormingen ten opzichte van andere immunosuppressiva. Er is geen specifiek werkingsmechanisme voor de teratogeniteit of mutageniteit geïdentificeerd. Preklinisch onderzoek bij ratten en konijnen toont echter foetale resorptie en misvormingen aan, zonder maternale toxiciteit. Twee genotoxiciteitstesten toonden aan dat mycofenolaat mogelijk chromosomale schade kan veroorzaken bij zeer cytotoxische doseringen.

Klinisch bewijs na blootstelling van vrouwen

Beoordeling van de cumulatieve gegevens liet zien dat 45% tot 49% van de zwangerschappen waarbij vrouwen waren blootgesteld aan mycofenolaat resulteerden in spontane abortus, vergeleken met een frequentie van 12% tot 33% die werd gerapporteerd bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en behandeld werden met andere immunosuppressiva. De gemelde incidentie van misvormingen bij levendgeborenen van moeders die waren blootgesteld aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap is 23% tot

27%, vergeleken met 4% tot 5% bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en behandeld werden met andere immunosuppressiva en 2% tot 3% in de algemene populatie.

Misvormingen die geassocieerd zijn met mycofenolaat omvatten: afwijkingen van oor, oog en gezicht; congenitale hartaandoeningen, waaronder septumdefecten; polydactylie of syndactylie; tracheo-oesofageale misvormingen zoals oesofageale atresie; effecten op het zenuwstelsel zoals spina bifida; nierafwijkingen.

De volgende patiënten lopen risico op nadelige effecten op de zwangerschap na blootstelling aan mycofenolaat:

- Zwangere patiënten.
- Alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (d.w.z. meisjes in de puberteit en alle vrouwen met een baarmoeder die nog niet in de menopauze zijn).

Klinisch bewijs na blootstelling van mannen

Beperkte klinische gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien na paternale blootstelling aan mycofenolaat.

Mycofenolaat heeft sterke teratogene effecten. Het is niet bekend of mycofenolaat in het sperma terechtkomt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolaat 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.

Als voorzorgsmaatregel moeten mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners op de hoogte gebracht worden van dit mogelijke risico en aanbevolen worden betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat.

Patiëntenvoorlichting

Voordat de behandeling met mycofenolaat wordt gestart of voortgezet, moeten zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten worden geïnformeerd over het verhoogd risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling aan mycofenolaat. U dient ervoor te zorgen dat vrouwen en mannen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap begrijpen. Het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* en de bijsluiter zullen als ondersteunende informatie dienen voor uw dialoog met de patiënt.

U moet vooral:

- Patiënten die risico lopen begeleiden en ervoor zorgen dat zij de risico's en de risicobeperkende maatregelen begrijpen.
- Het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* geven aan vrouwelijke en mannelijke patiënten die risico lopen, en ingaan op eventuele vragen of zorgen.
- Uitleg geven over het belang van het uitvoeren van zwangerschapstesten vóór en tijdens behandeling met mycofenolaat, en ook hoe en wanneer de testen uitgevoerd moeten

worden.

- Advies geven over het gebruik van effectieve anticonceptie vóór en gedurende de behandeling met mycofenolaat en gedurende 6 weken (vrouwelijke patiënten) of 90 dagen (mannelijke patiënten) nadat ze gestopt zijn met het gebruik van mycofenolaat.
- Patiënten die mycofenolaat gebruiken aangeven dat zij u vooraf moeten vertellen als zij van plan zijn om zwanger te worden of vader van een kind te worden, zodat u mogelijke alternatieve behandelingen met hen kan bespreken.
- Patiënten die mycofenolaat gebruiken vertellen dat zij geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende 6 weken na het stoppen met de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met de behandeling.
- Patiënten vertellen dat dit geneesmiddel alleen voor eigen gebruik is. Zij mogen het niet aan anderen geven en moeten na het voltooien van de behandeling al het ongebruikte geneesmiddel naar de apotheek brengen.

Zwangerschapstesten

Mycofenolaat mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen.

Vóór het starten van de behandeling met mycofenolaat moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urine zwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van het embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om de tweede test uit te voeren 8 tot 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.

Anticonceptiemaatregelen

Vrouwen

Mycofenolaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege het grote risico op spontane abortus en teratogeen potentieel van mycofenolaat moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is.

Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie is effectiever en heeft daarom de voorkeur.

Mannen

Bij gebrek aan voldoende gegevens om een risico op schadelijke effecten voor de baby uit te sluiten 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 mycofenolaat.

Hoe te handelen bij een mogelijke zwangerschap

Uw handelswijze na blootstelling aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap moet gebaseerd zijn op het individuele baten/risicoprofiel van de patiënt en acties moeten per geval worden bepaald door een dialoog tussen de behandelend arts en de patiënt.

Aanvullende informatie betreffende mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen is beschikbaar in de desbetreffende Samenvattingen van productkenmerken en bijsluiters op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Voor het opvragen van risicominimalisatie materiaal, het melden van bijwerkingen, blootstelling aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap en/of voor medische informatie kunt u ook contact opnemen met de handelsvergunninghouder (zie de contactgegevens in rubriek 6 van de patiëntenbijsluiter).