1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfortic 360 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 360 mg mycofenolzuur (als natriummycofenolaat).

Hulpstoffen met een bekend effect:
Lactose: 90 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet
Licht oranjerode, filmomhulde ovale tabletten, met op één zijde “CT” als inscriptie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myfortic is geïndiceerd in combinatie met cyclosporine en corticosteroïden voor de profylaxe van acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een allogene niertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Myfortic moet gestart en voortgezet worden door ter zake gekwalificeerde transplantatiespecialisten.

Dosering

De aanbevolen dosis is 720 mg tweemaal daags toegediend (de dagelijkse dosis is 1.440 mg). Deze dosis natriummycofenolaat komt overeen met 1 g mycofenolaatmofetil (MMF) tweemaal daags toegediend (de dagelijkse dosis is 2 g), uitgedrukt in mycofenolzuur (MPA) gehalte.

Voor aanvullende informatie over de overeenkomende therapeutische dosis van natriummycofenolaat en mycofenolaatmofetil, zie rubriek 4.4 en 5.2.

Bij *de novo* patiënten dient de toediening van Myfortic te worden gestart binnen 72 uur na transplantatie.

Speciale populatie
Pediatrische patiënten
Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en de veiligheid van Myfortic bij kinderen en adolescenten te ondersteunen. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over niertransplantaties bij kinderen (zie rubriek 5.2).

Ouderen
De aanbevolen dosis bij oudere patiënten is 720 mg tweemaal daags.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na de operatie is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).
Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2}) moeten zorgvuldig gecontroleerd worden en de dagelijkse dosis Myfortic mag niet meer zijn dan 1.440 mg.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor niertransplantatiepatiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Behandeling tijdens afstotingsepisoden
Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen in de farmacokinetiek van mycofenolzuur (MPA); een dosiswijziging of een onderbreking van de behandeling met Myfortic is niet vereist.

Wijze van toediening

Myfortic kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten mogen een van de twee opties kiezen, maar moeten zich aan de gekozen optie houden (zie rubriek 5.2).

Om de integriteit van de maagsapresistente omhulling te behouden mogen Myfortic-tabletten niet verkruimeld worden. Wanneer het noodzakelijk is om de Myfortic-tabletten te verkruimelen mag men het poeder niet inhaleren of mag het poeder niet rechtstreeks in contact komen met de huid of slijmvliezen. Als het poeder toch met de huid in contact komt, was de huid dan grondig met zeep en water; spoel de ogen met gewoon water. Dit is vanwege de teratogene effecten van mycofenolaat.

4.3 Contra-indicaties

Myfortic mag niet worden gebruikt bij patiënten met overgevoeligheid voor natriummycofenolaat, mycofenolzuur of mycofenolaatmofetil of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Myfortic mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) en daarbij geen zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken.

Behandeling met Myfortic mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder uitvoering van een zwangerschapstest, zodat onbedoeld gebruik tijdens zwangerschap kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Myfortic mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte andere behandeling is om te voorkomen dat het implantaat wordt afgestoten (zie rubriek 4.6).

Myfortic mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen, waaronder Myfortic, betrokken is, bestaat een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt eerder

gerelateerd aan de intensiteit en duur van de immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel. Als algemeen advies om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken, dient de blootstelling aan zonlicht en UV-licht beperkt te worden door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.

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

Patiënten die met immunosuppressiva behandeld worden, waaronder Myfortic, lopen een groter risico op opportunistische infecties (bacteriën, schimmels, virussen en protozoën), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Opportunistische infecties omvatten nefropathie als gevolg van het BK-virus en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg van het JC-virus. Vaak zijn deze infecties gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen ze leiden tot ernstige of fatale aandoeningen waarmee artsen rekening moeten houden bij de differentiële diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem en met een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen. 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 van hypogammaglobulinemie in samenhang met recidiverende infecties bij patiënten die worden behandeld met Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva. Overstappen van MPA-derivaten op een ander immunosuppressivum leidde er in sommige gevallen toe dat de IgG-serumspiegels weer normaal werden. Bij patiënten die worden behandeld met Myfortic en die recidiverende infecties ontwikkelen, moeten de immunoglobulinespiegels in serum worden bepaald. In gevallen van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie moet een passende klinische actie worden overwogen waarbij rekening wordt gehouden met de krachtige cytostatische effecten van mycofenolzuur op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen van bronchiëctasie bij patiënten die worden behandeld met Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva. Overstappen van MPA-derivaten op een ander immunosuppressivum leidde in sommige gevallen tot verbetering van respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan verband houden met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de longen. Er zijn ook geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte (zie rubriek 4.8). Het is aan te bevelen om patiënten bij wie zich aanhoudende pulmonale verschijnselen ontwikkelen, zoals hoesten en dyspneu, te onderzoeken op aanwijzingen voor een onderliggende interstitiële longziekte.

Er zijn meldingen van reactivatie van hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) bij patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, inclusief de mycofenolzuurderivaten (MPA-derivaten) Myfortic en mycofenolaatmofetil (MMF). Het is aan te bevelen om geïnfecteerde patiënten te controleren op klinische of laboratoriumaanwijzingen voor een actieve HBV- of HCV-infectie.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) werden gemeld bij patiënten behandeld met MPA-derivaten (waaronder mycofenolaatmofetil en natriummycofenolaat) in combinatie met andere immunosuppressiva. Het mechanisme van door MPA-derivaten geïnduceerde PRCA is niet gekend; de relatieve bijdrage van andere immunosuppressiva en de combinaties ervan in een immunosuppressieve behandeling zijn eveneens niet gekend. PCRA kan verdwijnen door een dosisvermindering of het stoppen van de therapie. Veranderingen in de Myfortic therapie bij ontvangers van een transplantaat, mogen enkel gebeuren onder de juiste supervisie om het risico op afstoting van het transplantaat te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met Myfortic dienen gecontroleerd te worden op bloeddyscrasie (bvb. neutropenie of anemie, zie rubriek 4.8), die gerelateerd kan zijn aan MPA zelf, comedicatie, virale infecties of een combinatie van deze oorzaken.
Bij patiënten die Myfortic toegediend krijgen, dient eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld te worden bepaald, vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar.
Indien bloeddyscrasie optreedt (bvb. neutropenie met absolute neutrofielentelling < 1,5 x 10^3/µl of anemie) kan het nodig zijn om de behandeling met Myfortic te onderbreken of stop te zetten.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat gedurende de behandeling met MPA-vaccinaties minder werkzaam kunnen zijn en dat het gebruik van levende verzwakte vaccins vermeden dient te worden (zie rubriek 4.5).
Influenzavaccinatie kan waardevol zijn. Voorschrijvers worden verwezen naar de nationale richtlijnen voor influenzavaccinatie.

Omdat MPA-derivaten in verband zijn gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder weinig voorkomende gevallen van ulceratie van het maagdarmkanaal, bloedingen en perforatie, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Myfortic bij patiënten met een actieve, ernstige ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Het wordt aanbevolen om Myfortic niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen niet beoordeeld is.

Mycofenolzuur (als natriumzout) en mycofenolaatmofetil mogen niet onzorgvuldig uitgewisseld of vervangen worden omdat ze verschillende farmacokinetische profielen hebben.
Myfortic is in combinatie met corticosteroïden en cyclosporine toegediend.

Er is beperkte ervaring met het gelijktijdige gebruik van Myfortic en inductietherapieën, zoals T-antilymfocytenglobuline of basiliximab. De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Myfortic met andere immunosuppressiva (bijvoorbeeld tacrolimus) zijn niet onderzocht.

De gelijktijdige toediening van Myfortic en geneesmiddelen die interfereren met de enterohepatische circulatie, zoals colestyramine of geactiveerde kool, kunnen leiden tot subtherapeutische systemische blootstelling aan MPA en een verminderde werkzaamheid.

Myfortic is een IMPDH-remmer (inosine monofosfaat dehydrogenase). Daarom moet het worden vermeden bij patiënten met de zeldzame erfelijke deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT), zoals het lesch-nyhansyndroom en het kelley-seegmillersyndroom.

Een behandeling met Myfortic mag pas ingesteld worden als de zwangerschapstest negatief is gebleken. Een effectieve anticonceptiemethode moet gebruikt worden vóór het begin van de behandeling met Myfortic, tijdens de behandeling met Myfortic en tot 6 weken na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Teratogene effecten
Mycofenolaat heeft sterke teratogene effecten bij de mens. Blootstelling aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap heeft geleid tot meldingen van spontane abortus (in 45 tot 49% van de gevallen) en aangeboren misvormingen (volgens berekening in 23 tot 27% van de gevallen). Daarom is Myfortic gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte andere behandelingen zijn om te voorkomen dat het implantaat wordt afgestoten. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden dienen op de hoogte te worden gebracht van de risico's en, voorafgaand aan, tijdens en na de behandeling met Myfortic, de aanbevelingen op te volgen in rubriek 4.6 (bijv. anticonceptiemethoden, uitvoering zwangerschapstest). Artsen dienen ervoor te zorgen dat vrouwen die met mycofenolaat worden behandeld, doordrongen zijn van het risico van beschadiging van het ongeboren kind, de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om bij mogelijke zwangerschap onmiddellijk hun arts te raadplegen.

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 dienen vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na het stoppen van de behandeling met Myfortic, tenzij er voor seksuele onthouding is gekozen als anticonceptiemethode. 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.

Educatief materiaal
De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorzien van educatief materiaal om patiënten te helpen bij het voorkomen van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en om te voorzien in aanvullende belangrijke veiligheidsinformatie. In het educatieve materiaal zal nogmaals de aandacht worden gevestigd op de waarschuwingen voor de teratogeniteit van mycofenolaat, advies worden gegeven over het gebruik van anticonceptie voordat er met de behandeling wordt begonnen en informatie worden verstrekt over de noodzaak van de uitvoering van een zwangerschapstest. De arts dient vrouwen die zwanger kunnen worden en, waar van toepassing, mannen volledig te informeren over het risico van teratogene effecten en de maatregelen ter voorkoming van zwangerschap.

Verdere voorzorgsmaatregelen
Patiënten mogen tijdens de behandeling en tot minstens 6 weken na het staken van de behandeling met mycofenolaat geen bloed doneren. Mannen mogen tijdens de behandeling en tot minstens 90 dagen na het staken van de behandeling met mycofenolaat geen sperma doneren.

Myfortic bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat 26 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Hulpstoffen met bekend effect
Myfortic bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties zijn gerapporteerd tussen MPA en andere geneesmiddelen:

Acyclovir en gancyclovir
De mogelijkheid van myelosuppressie bij patiënten die zowel Myfortic als acyclovir of gancyclovir toegediend krijgen, is niet onderzocht. Toegenomen spiegels van mycofenolzuurglucuronide (MPAG) en acyclovir/gancyclovir kunnen verwacht worden wanneer acyclovir/gancyclovir en Myfortic gelijktijdig toegediend worden, mogelijk als gevolg van competitie voor de tubulaire uitscheiding.
De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG zijn waarschijnlijk niet klinisch significant bij patiënten met een adequate nierfunctie. In geval van een nierfunctiestoornis bestaat de mogelijkheid van toename van MPAG- en acyclovir-/gancyclovirconcentraties in plasma; de dosisaanbevelingen van acyclovir/gancyclovir moeten gevolgd worden en de patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden.

Maagbeschermende medicijnen:

Magnesium en aluminium bevattende antacida:
De AUC en C_{max} van MPA hebben een daling met respectievelijk ongeveer 37% en 25% laten zien, wanneer een enkelvoudige dosis van magnesium-aluminium bevattende antacida gelijktijdig met Myfortic gegeven wordt. Magnesium-aluminium bevattende antacida mogen met tussenpozen gebruikt worden voor de behandeling van incidentele dyspepsie. Echter, chronisch dagelijks gebruik van magnesium-aluminium bevattende antacida in combinatie met Myfortic wordt niet aanbevolen, vanwege de mogelijkheid van een verminderde blootstelling aan mycofenolzuur en een verminderde werkzaamheid.

Protonpompinhibitoren:
Bij gezonde vrijwilligers werden geen wijzigingen in de farmacokinetiek van MPA waargenomen na de gelijktijdige toediening van Myfortic en pantoprazole met een dosis van 40 mg tweemaal per dag gedurende de 4 voorafgaande dagen.

Orale anticonceptiemiddelen
Interactiestudies tussen MMF en orale anticonceptiemiddelen wijzen niet op een interactie. Gezien het metabole profiel van MPA zijn er geen interacties te verwachten voor Myfortic en orale anticonceptiemiddelen.

Colestyramine en geneesmiddelen die galzuren binden
Voorzichtigheid is geboden bij comedicatie met geneesmiddelen of therapieën die galzuren kunnen binden, zoals galzuuruitscheiding bevorderende stoffen of orale geactiveerde kool, omdat de mogelijkheid bestaat dat de blootstelling aan MPA vermindert en dus de werkzaamheid van Myfortic vermindert.

Cyclosporine
De farmacokinetiek van cyclosporine, wanneer onderzocht bij stabiele niertransplantatiepatiënten, wordt niet beïnvloed door een steady state dosering van Myfortic. Van comedicatie met mycofenolaatmofetil is bekend dat cyclosporine de blootstelling van MPA vermindert. Wanneer tegelijk toegediend met Myfortic, kan cyclosporine de concentratie van MPA verlagen (met ongeveer 20%, geëxtrapoleerd uit mycofenolaatmofetilgegevens), maar de exacte omvang van deze afname is niet bekend aangezien een dergelijke interactie niet onderzocht is. Omdat er echter werkzaamheidsonderzoeken zijn uitgevoerd in combinatie met cyclosporine, leidt deze interactie niet tot aanpassingen van de aanbevolen dosering van Myfortic. In geval van onderbreking of stopzetting van cyclosporine, moet de dosering van Myfortic opnieuw worden beoordeeld, afhankelijk van het immunosuppressieve behandelingsschema.

Tacrolimus
In een cross-over onderzoek met calcineurine bij stabiele niertransplantatiepatiënten werd de steady state farmacokinetiek van Myfortic gemeten zowel tijdens een behandeling met Neoral als met tacrolimus. De gemiddelde AUC van MPA lag 19% hoger (90% betrouwbaarheidsinterval: -3, +47), terwijl de gemiddelde AUC van MPAG ongeveer 30% lager lag (90% betrouwbaarheidsinterval: 16, 42) bij een behandeling met tacrolimus in vergelijking met een behandeling met Neoral. Bovendien was de variabiliteit onder proefpersonen voor de AUC van MPA dubbel zo hoog wanneer van Neoral werd overgeschakeld op tacrolimus. Clinici moeten rekening houden met deze stijging voor zowel de AUC als de variabiliteit van MPA, en de dosering van Myfortic moet aangepast worden op geleide van de klinische toestand. Wanneer men van plan is om van één calcineurineremmer op een andere over te schakelen, is een nauwlettende klinische controle noodzakelijk.

Levende verzwakte vaccins
Levende vaccins mogen niet worden toegediend bij patiënten met een verminderde immuunrespons. De antilichaamreactie op andere vaccins kan verminderd zijn.

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 Myfortic, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap
Myfortic is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar 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 dienen bij het begin van de behandeling op de hoogte te worden gebracht van het verhoogde risico op zwangerschapsverlies en aangeboren misvormingen en moeten worden geadviseerd over preventie en planning van zwangerschap.

Voordat er met de behandeling met Myfortic wordt begonnen, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25mIE/ml, zodat onbedoelde blootstelling van het embryo aan mycofenolaat wordt uitgesloten. Aanbevolen wordt om de 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 voor de behandeling, met een tweede test 8-10 dagen later. Een zwangerschapstest dient te worden herhaald wanneer dat klinisch aangewezen is (bijv. nadat er een leemte in de anticonceptie is gemeld). Van alle zwangerschapstesten dient de uitslag te worden besproken met de patiënt. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd hun arts onmiddellijk te raadplegen wanneer er zich zwangerschap voordoet.

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 tot 49% van de zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan mycofenolaatmofetil, terwijl dit percentage tussen de 12 en 33% ligt bij patiënten met een orgaantransplantaat die met een ander immunosuppressivum dan mycofenolaatmofetil zijn behandeld.
- Op grond van meldingen in de literatuur hebben zich misvormingen voorgedaan bij 23 tot 27% van de levendgeborenen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan mycofenolaatmofetil (tegenover bij 2 tot 3% van de levendgeborenen bij de gehele bevolking en bij 4 tot 5% van de levendgeborenen bij moeders met een orgaantransplantaat die met een ander immunosuppressivum dan mycofenolaatmofetil zijn behandeld).

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van aangeboren misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het vaakst gemeld:

- afwijkingen van het oor (bijv. een abnormaal gevormd uitwendig oor of het ontbreken ervan), atresie van de uitwendige gehoorgang (middenoor);
- misvormingen van het gezicht, zoals een gespleten lip, een gespleten gehemelte, micrognathie en hypertelorisme van de oogkassen;
- oogafwijkingen (bijv. coloboom);
- Congenitale hartaandoeningen, zoals atrium- en ventrikel-septumdefecten;
- vingermisvormingen (bijv. polydactylie, syndactylie);
- tracheo-oesofagale misvormingen (bijv. oesofagusatresie);
- misvormingen van het zenuwstelsel zoals spina bifida;
- nierafwijkingen.

Bovendien zijn er geïsoleerde meldingen van de volgende misvormingen:

- microftalmie;
- aangeboren cyste van de plexus choroideus;
- agenesie van het septum pellucidum;
- agenesie van de nervus olfactorius.

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

Mannen
Beperkte 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 terechtkomt. 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.

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

Vruchtbaarheid
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met Myfortic bij mensen om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten waargenomen tot een dosis van respectievelijk 40 mg/kg en 20 mg/kg (zie rubriek 5.3).

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

Myfortic heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen hebben betrekking op bijwerkingen als gevolg van het geneesmiddel in klinische onderzoeken:

Maligniteiten
Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen, waaronder MPA, betrokken is, bestaat een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4,4). Bij 2 *de novo* patiënten (0,9%) en 2 “maintenance” patiënten (1,3%) die tot 1 jaar Myfortic toegediend kregen, ontwikkelde zich een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom. Niet-melanoom huidcarcinoom kwam voor bij 0,9% van de *de novo* en 1,8% van de “maintenance” patiënten die tot 1 jaar Myfortic toegediend kregen; er kwamen andere soorten maligniteiten voor bij 0,5% van de *de novo* en 0,6% van de “maintenance” patiënten.

Opportunistische infecties
Alle transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties en het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting (zie rubriek 4.4). In gecontroleerde klinische onderzoeken met niertransplantatiepatiënten die gedurende 1 jaar werden gevolgd, waren de meest voorkomende opportunistische infecties bij *de novo* niertransplantatiepatiënten die Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend kregen cytomegalovirus (CMV), candidiasis en herpes simplex. CMV-infecties (serologie, viremie of ziekte) werden gemeld bij 21,6% van de *de novo* en bij 1,9% van de “maintenance” niertransplantatiepatiënten.

Ouderen
Oudere patiënten lopen gewoonlijk een groter risico op bijwerkingen van het geneesmiddel als gevolg van immunosuppressie.

Andere bijwerkingen als gevolg van het geneesmiddel
Onderstaande tabel 1 bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Myfortic, gerapporteerd in de gecontroleerde klinische onderzoeken met niertransplantatiepatiënten, waarbij Myfortic werd toegediend bij een dosis van 1.440 mg per dag gedurende 12 maanden in combinatie met cyclosporine micro-emulsie en corticosteroïden, of ervaring na het in de handel brengen. De tabel is samengesteld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen.

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën:
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)
Niet bekend Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale, bacteriële en schimmelinfecties
Vaak:	Infecties van de bovenste luchtwegen, pneumonie
Soms:	Wondinfectie, sepsis*, osteomyelitis*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms:	Huidpapilloom*, basocellulair carcinoom*, Kaposisarcoom*, lymfoproliferatieve stoornis, plaveiselcelcarcinoom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie
Soms:	Lymfopenie*, neutropenie*, lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	

Niet bekend:	Anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak:	Hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyperuricemie
Vaak:	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	Anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus*, hypercholesterolemie*, hypofosfatemie

Psychische stoornissen

Zeer vaak:	Angst
Soms:	Abnormale dromen*, waanvoorstellingen*, slapeloosheid*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms:	Tremor

Oogaandoeningen

Soms:	Conjunctivitis*, wazig zien*

Hartaandoeningen

Soms:	Tachycardie, ventriculaire extrasystolen

Vasculaire aandoeningen

Zeer vaak:	Hypertensie
Vaak:	Hypotensie
Soms:	Lymfocele*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:	Hoesten, dyspneu
Soms:	Interstitiële longziekte, longstuwing*, piepende ademhaling*, longoedeem*

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Diarree
Vaak:	Abdominale distensie, buikpijn, constipatie, dyspepsie, flatulentie, gastritis, misselijkheid, braken
Soms:	Gevoelige buik, gastro-intestinale bloeding, oprispingen, halitose*, ileus*, ulceratie van de lippen*, oesofagitis*, subileus*, verkleuring van de tong*, droge mond*, gastro-oesofageale refluxziekte*, tandvleeshyperplasie*, pancreatitis, obstructie van de ductus parotideus*, maagulcus*, peritonitis*

Lever- en galaandoeningen

Vaak:	Afwijkende leverfunctietesten

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	Acne, jeuk
Soms:	Alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak:	Artralgie
Vaak:	Myalgie
Soms:	Artritis*, rugpijn*, spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak:	Verhoogd creatinine in bloed
	Soms:	Hematurie*, renale tubulaire necrose*, uretrale vernauwingen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
	Soms:	Impotentie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak:	Asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, koorts
	Soms:	Griepachtige ziekte, oedeem in de onderste ledematen*, pijn, koortsrillingen*, dorst*, zwakte*
Letsels, intoxicatie en complicaties		
	Soms:	Contusie*

* Gebeurtenis bij slechts één patiënt (van de 372) gerapporteerd.

Opmerking: De niertransplantatiepatiënten werden tot 1 jaar behandeld met 1.440 mg Myfortic dagelijks. Een vergelijkbaar profiel werd waargenomen in de *de novo* en de “maintenance” transplantatiepopulatie, hoewel de incidentie bij de “maintenance” patiënten lager bleek te zijn.

Bijwerkingen op grond van post-marketingervaring:
Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie)
Huid- en onderhuidaandoeningen: Huiduitslag (rash)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome met de frequentie soms, 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.

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn toe te schrijven aan MPA-derivaten als een klasse-effect:

Infecties en parasitaire aandoeningen:
Ernstige, levensbedreigende infecties, waaronder meningitis, infectieuze endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infectie. Gevallen van nefropathie als gevolg van het BK-virus evenals gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg van het JC-virus zijn gerapporteerd bij patiënten die met immunosuppressiva behandeld werden, waaronder Myfortic (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Neutropenie, pancytopenie.
Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten behandeld met MPA-derivaten (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen:
Er zijn meldingen van hypogammaglobulinemie bij patiënten die worden behandeld met Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte bij patiënten die worden behandeld met Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva. Er zijn ook meldingen van bronchiëctasie bij behandeling met Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva.

Geïsoleerde gevallen van abnormale morfologie van de neutrofiele cellen, waaronder verworven kernanomalie van Pelger-Huët, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met MPA-derivaten. Deze veranderingen zijn niet geassocieerd met een gewijzigde functie van de neutrofiele cellen. Deze veranderingen kunnen een vertraagde rijping van de neutrofiele cellen (of “left shift”) suggereren bij hematologische onderzoeken, wat verkeerdelijk kan geïnterpreteerd worden als een teken van infectie bij patiënten met immunosuppressie zoals diegenen die Myfortic krijgen.

Maagdarmstelselaandoeningen:
Colitis, CMV-gastritis, intestinale perforatie, maagulcus, duodenumulcus.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:
Er zijn gevallen van spontane abortus gemeld bij patiënten die in het eerste trimester zijn blootgesteld aan mycofenolaat (zie rubriek 4.6).

Congenitale aandoeningen:
Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van aangeboren misvormingen bij kinderen van patiënten die zijn blootgesteld aan mycofenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva (zie rubriek 4.6).

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn meldingen geweest van opzettelijke of accidentele overdoseringen van Myfortic, waarbij niet alle patiënten gerelateerde ongewenste effecten ervaren hebben.
In de gevallen waarbij ongewenste effecten werden gemeld, vallen deze ongewenste effecten binnen het gekende veiligheidsprofiel van de klasse (voornamelijk bloeddyscrasie, sepsis, ...) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Hoewel dialyse gebruikt kan worden om de inactieve metaboliet MPAG te verwijderen valt niet te verwachten dat klinisch significante hoeveelheden van het actieve MPA verwijderd worden. Dit is voornamelijk het gevolg van de zeer hoge plasma-eiwitbinding van MPA, namelijk 97%. Door belemmering van de enterohepatische circulatie van MPA kunnen galzuuruitscheiding bevorderende stoffen, zoals colestyramine, de systemische blootstelling aan MPA verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, ATC-code: L04AA06

MPA is een krachtige, selectieve, niet-competitieve en omkeerbare remmer van inosine monofosfaat dehydrogenase en remt daardoor de *de novo* route van guanosinenucleotidesynthese zonder incorporatie in DNA. Omdat T- en B-lymfocyten voor hun proliferatie sterk afhankelijk zijn van de *de novo* synthese van purines terwijl andere celtypes gebruik kunnen maken van de “salvage”-routes, heeft MPA een krachtiger cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Natriummycofenolaat wordt in grote mate geabsorbeerd na orale toediening. Overeenkomstig de bedoeling van de maagsapresistente omhulling, duurt het ongeveer 1,5 tot 2 uur voordat de maximale concentratie (T_{max}) van MPA bereikt wordt. Van alle farmacokinetische profielen die in de ochtend zijn gemaakt, vertoonde ongeveer 10% een vertraagde T_{max}, soms tot een aantal uren, zonder enige te verwachten invloed op de 24 uur per dag blootstelling aan MPA.

Bij stabiele niertransplantatiepatiënten met een op cyclosporine gebaseerde immunosuppressie was de gastro-intestinale absorptie van MPA 93% en de absolute biologische beschikbaarheid 72%. De farmacokinetiek van Myfortic is evenredig met de dosis en lineair in het bestudeerde dosisbereik van 180 tot 2.160 mg.

Vergeleken met de nuchtere toestand, heeft de toediening van een enkelvoudige dosis van 720 mg Myfortic met een vetrijke maaltijd (55 g vet, 1.000 calorieën) geen invloed op de systemische blootstelling van MPA (AUC), de meest relevante farmacokinetische parameter die verband houdt met de werkzaamheid. De maximale concentratie van MPA (C_{max}) daalde echter met 33%. Bovendien waren de T_{lag} en de T_{max} gemiddeld 3 tot 5 uur vertraagd, waarbij diverse patiënten een T_{max} van meer dan 15 uur hadden. Het effect van voedsel op Myfortic kan leiden tot een absorptieoverlapping van het ene dosisinterval op de andere. Desondanks bleek dit effect klinisch niet significant te zijn.

Distributie
Het distributievolume voor MPA bij steady state is 50 liter. Zowel mycofenolzuur als mycofenolzuurglucuronide vertoont een sterke eiwitbinding (respectievelijk 97% en 82%). De vrije MPA-concentratie kan toenemen onder omstandigheden van afname van eiwitbindingsplaatsen (uremie, leverfalen, hypoalbuminemie, gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding). Dit kan leiden tot een verhoogd risico op MPA-gerelateerde bijwerkingen bij patiënten.

Biotransformatie
MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase waarbij het fenolglucuronide van MPA, mycofenolzuurglucuronide (MPAG), gevormd wordt. MPAG is de belangrijkste metaboliet van MPA en vertoont geen biologische activiteit. Bij stabiele niertransplantatiepatiënten met een op cyclosporine gebaseerde immunosuppressie wordt ongeveer 28% van de orale dosis Myfortic omgezet tot MPAG door presystemisch metabolisme. De halfwaardetijd van MPAG is langer dan die van MPA, ongeveer 16 uur, en de klaring is 0,45 l/uur.

Uitscheiding
De halfwaardetijd van MPA bedraagt ongeveer 12 uur en de klaring 8,6 l/uur. Hoewel er verwaarloosbare hoeveelheden van MPA aanwezig zijn in de urine (< 1,0%) wordt het merendeel van MPA geëlimineerd in de urine als MPAG. MPAG die wordt uitgescheiden in de gal is beschikbaar voor deconjugatie door darmflora. De uit deze deconjugatie resulterende MPA kan dan opnieuw worden geabsorbeerd. Ongeveer 6 tot 8 uur na toediening van een dosis Myfortic kan een tweede piek van MPA worden gemeten, wat overeenkomt met de reabsorptie van gedeconjugeerd MPA. Er is een grote variabiliteit van de MPA dalspiegels, inherent aan de bereiding van MPA. Hoge dalspiegels 's ochtends (C_0 > 10 µg/ml) werden waargenomen bij ongeveer 2 % van de patiënten behandeld met Myfortic. Op basis van de resultaten van het globaal klinisch programma, kan een consistente AUC verwacht worden wanneer de aanbevelingen in verband met de dosis worden gevolgd.

Farmacokinetiek bij niertransplantatiepatiënten met een op cyclosporine gebaseerde immunosuppressie
In tabel 2 worden de gemiddelde farmacokinetische parameters voor MPA na de toediening van Myfortic weergegeven.
In het begin van de periode na de transplantatie bedraagt de gemiddelde AUC van MPA en de gemiddelde C_{max} van MPA ongeveer de helft van de waarde die gemeten wordt 6 maanden na transplantatie.

Tabel 2: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters voor MPA na orale toediening van Myfortic bij niertransplantatiepatiënten met een op cyclosporine gebaseerde immunosuppressie

Volwassene chronische, meervoudige dosering 720 mg tweemaal daags **(Onderzoek ERLB 301)** n=48	**Dosis**	**T_{max} * (uur)**	**C_{max} (µg/ml)**	**AUC 0-12 (µg x uur/ml)**
14 dagen na transplantatie	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 maanden na transplantatie	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 maanden na transplantatie	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Volwassene chronische, meervoudige dosering 720 mg tweemaal daags 18 maanden na transplantatie **(Onderzoek ERLB 302)** n=18	**Dosis**	**T_{max} * (uur)**	**C_{max} (µg/ml)**	**AUC 0-12 (µg x uur/ml)**
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kind 450 mg/m² enkelvoudige dosis **(Onderzoek ERL 0106)** n=16	**Dosis**	**T_{max} * (uur)**	**C_{max} (µg/ml)**	**AUC o-∞ (µg x uur/ml)**
	450 mg/m²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* mediane waarden

Nierfunctiestoornis
De farmacokinetiek van MPA bleek onveranderd te zijn, gaande van normale tot afwezige nierfunctie. De blootstelling aan MPAG neemt echter toe met een afnemende nierfunctie; de blootstelling aan MPAG is ongeveer 8 keer hoger bij anurie. Klaring van zowel MPA als MPAG werd niet beïnvloed door hemodialyse. Vrij MPA kan ook significant toenemen bij nierfalen. Dit zou het gevolg kunnen zijn van afnemende plasma-eiwitbinding van MPA in aanwezigheid van een hoge concentratie ureum in het bloed.

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

Pediatrische patiënten en adolescenten
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Myfortic bij kinderen en adolescenten.
In bovenstaande tabel 2 zijn de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters voor MPA weergegeven van stabiele pediatrische niertransplantatiepatiënten (leeftijd 5 – 16 jaar) met een op cyclosporine gebaseerde immunosuppressie. De gemiddelde AUC van MPA bij een dosis van 450 mg/m² was vergelijkbaar met de waarde gemeten bij volwassenen die 720 mg Myfortic toegediend kregen. De gemiddelde schijnbare klaring van MPA was ongeveer 6,7 l/uur/m².

Geslacht
Er zijn geen klinisch significante verschillen als gevolg van geslacht in de farmacokinetiek van Myfortic.

Ouderen

De farmacokinetiek bij ouderen is niet formeel onderzocht. De blootstelling aan MPA lijkt niet in een klinisch significante mate te variëren met de leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het hemotopoëse- en lymfestelsel waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering uitgevoerd met natriummycofenolaat bij ratten en muizen. Aplastische, regeneratieve anemie werd geïdentificeerd als zijnde de dosisbeperkende toxiciteit bij knaagdieren blootgesteld aan MPA. De evaluatie van myelogrammen toonde een uitgesproken vermindering van de erythroïde cellen (polychromatische erythroblasten en normoblasten) aan en een dosisafhankelijke vergroting van de milt en een toename van extramedullaire hematopoëse. Deze effecten kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk waren aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 1,44 g/dag Myfortic bij niertransplantatiepatiënten.

Gastro-intestinale effecten werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen doses.

Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolzuur (als natriumzout) lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken bij de mens, wat nu gegevens over de veiligheid oplevert die meer relevant zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

Drie genotoxiciteitstests (*in vitro* lymfoomtest bij muizen, micronucleustest bij V79 Chinese hamstercellen en *in vivo* micronucleustest op muizenbeenmerg) wezen op de mogelijkheid dat mycofenolzuur chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkingswijze, dat wil zeggen remming van de nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* tests ter opsporing van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

Mycofenolzuur (als natriumzout) was niet tumorverwekkend bij ratten en muizen. De hoogst geteste dosis in carcinogeniciteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 0,6 tot 5 keer de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) die wordt waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 1,44 g/dag.

Mycofenolzuur (als natriumzout) had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij doses tot het niveau waarop in het algemeen toxiciteit of embryotoxiciteit werd waargenomen.

In een onderzoek naar teratologie bij ratten, uitgevoerd met mycofenolzuur (als natriumzout) bij een lage dosis van 1 mg/kg, werden misvormingen in het nageslacht waargenomen, waaronder anoftalmie, exencefalie en hernia umbilicalis.
De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 0,05 keer de klinische blootstelling bij de dosis van 1,44 g Myfortic per dag (zie rubriek 4.6).

In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten, veroorzaakte mycofenolzuur (als natriummycofenolaat) ontwikkelingsachterstand (abnormale pupilreflex bij vrouwtjesdieren en scheiding van de voorhuid bij mannetjesdieren) bij de hoogste dosis van 3 mg/kg, dewelke ook misvormingen veroorzaakt.

Mycofenolzuur (als natriummycofenolaat) vertoonde ook een fototoxisch potentieel in een *in vitro* 3T3 NRU fototoxiciteitstest.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Maïszetmeel
Povidon
Crospovidon
Lactose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling
Hypromelloseftalaat
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in polyamide/aluminium/PVC/aluminium blisterverpakkingen van 10 tabletten per blisterverpakking met 50, 100, 120 of 250 tabletten per doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om de integriteit van de maagsapresistente omhulling te behouden mogen Myfortic-tabletten niet verkruimeld worden (zie rubriek 4.2).

Van mycofenolzuur is aangetoond dat het teratogene effecten heeft (zie rubriek 4.6). Wanneer het noodzakelijk is om de Myfortic-tabletten te verkruimelen mag men het poeder niet inhaleren of mag het poeder niet rechtstreeks in contact komen met de huid of de slijmvliezen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Novartis Pharma NV/SA
Koutervelstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE272063

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 April 2005
Datum van laatste verlenging: 13 Juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026