

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mycofenolzuur Accord 180 mg, maagsapresistente tabletten  
Mycofenolzuur Accord 360 mg, maagsapresistente tabletten

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Mycofenolzuur Accord 180 mg, maagsapresistente tabletten:  
Elke maagsapresistente tablet bevat 180 mg mycofenolzuur (als natriummycofenolaat)  
Elke tablet bevat 13,9 mg (0,61 mmol) natrium

Mycofenolzuur Accord 360 mg, maagsapresistente tabletten:  
Elke maagsapresistente tablet bevat 360 mg mycofenolzuur (als natriummycofenolaat)  
Elke tablet bevat 27,9 mg (1,21 mmol) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet

### **180 mg:**

Limoengroene, ronde, biconvexe, enterisch omhulde tabletten met schuine randen met de opdruk M1 in zwarte inkt op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

N.B.: De diameter van de tablet is  $10,80 \pm 0,2$  mm.

### **360 mg:**

Perzikkleurige, langwerpige, biconvexe, enterisch omhulde tabletten met de opdruk M2 in zwarte inkt op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

N.B.: De tablet is  $17,50 \pm 0,2$  mm lang en  $10,35 \pm 0,2$  mm breed.

## **4 KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### **Dosering**

De aanbevolen dosis is 720 mg tweemaal daags toegediend (dagelijkse dosis is 1440 mg). Deze dosis natriummycofenolaat komt overeen met 1 g mycofenolaat mofetil (MMF) tweemaal daags toegediend (dagelijkse dosis is 2 g), uitgedrukt in mycofenolzuur (MPA) gehalte.

Voor aanvullende informatie over de overeenkomende therapeutische dosis van natriummycofenolaat en mycofenolaat mofetil, zie rubrieken 4.4 en 5.2.

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

### Speciale patiëntengroepen

#### Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en de veiligheid van Mycofenolzuur Accord bij kinderen en adolescenten te ondersteunen. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar van niertransplantaties bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2).

#### Ouderen

De aanbevolen dosis bij ouderen is 720 mg tweemaal daags.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) moeten zorgvuldig gecontroleerd worden en de dagelijkse dosis Mycofenolzuur Accord mag niet hoger zijn dan 1440 mg.

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor niertransplantatiepatiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

#### Behandeling tijdens afstotingsepisoden

Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van mycofenolzuur (MPA); aanpassing van de dosis of een onderbreking van de toediening van Mycofenolzuur Accord is niet vereist.

### Wijze van toediening

Mycofenolzuur Accord kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Patiënten mogen één 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 Mycofenolzuur Accord tabletten niet fijngemaakt worden. Als fijnmaken van Mycofenolzuur Accord tabletten noodzakelijk is, vermijd dan inademing van het poeder of direct contact van het poeder met de huid of slijmvliezen. Indien dergelijk contact optreedt, was dan grondig met water en zeep en spoel de ogen met schoon water. Dit is nodig vanwege de teratogene effecten van mycofenolaat.

#### Orale toediening

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen Mycofenolzuur Accord tabletten niet worden vermalen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Mycofenolzuur Accord mag niet worden gebruikt bij patiënten met overgevoeligheid voor natriummycofenolaat, mycofenolzuur of mycofenolaat mofetil of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Mycofenolzuur Accord mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken.

Mycofenolzuur Accord mag niet gestart worden bij vruchtbare vrouwen zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).

Mycofenolzuur Accord mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6)

Mycofenolzuur Accord mag niet worden gegeven 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 is betrokken waaronder Mycofenolzuur Accord, bestaat een toegenomen risico van het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt meer gerelateerd aan de intensiteit en duur van de immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel. Beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Patiënten die met immunosuppressiva, waaronder Mycofenolzuur Accord, worden behandeld, hebben een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, schimmel-, viraal en protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Tot de opportunistische infecties behoren de met BK-virus geassocieerde nefropathie en de met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities die artsen dienen te overwegen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen hebben. 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 geweest van hypogammablobulinemie in verband met recidiverende infecties bij patiënten die natriummycofenolaat kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overschakelen van MPA-derivaten op een alternatief immunosuppressivum in het naar normaal terugkeren van serum IgG-spiegels. Bij patiënten op natriummycofenolaat die recidiverende infecties ontwikkelen dienen hun serumimmunoglobulinen te worden gemeten. In gevallen van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie dienen passende klinische stappen te worden overwogen waarbij rekening wordt gehouden met de potente cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn gepubliceerde rapporten over bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die natriummycofenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva ontvingen. In sommige van deze gevallen resulteerde het overschakelen van MPA op een ander immunosuppressivum in verbetering in respiratoire symptomen. Het risico van bronchiëctasie kan verband houden met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de long. Er zijn

ook geïsoleerde meldingen geweest van interstitiële longziekte (zie rubriek 4.8). Het is raadzaam patiënten die persistente pulmonale symptomen ontwikkelen, zoals hoesten en dyspneu, te onderzoeken op tekenen van een onderliggende interstitiële longziekte.

Reactivatie van hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva, waaronder de mycofenolzuurderivaten (MPA-derivaten) Mycofenolzuur Accord en mycofenolaatmofetil (MMF). Controle van geïnfecteerde patiënten op verschijnselen van actieve HBV- of HCV-infectie middels klinische testen en laboratoriumonderzoek wordt aanbevolen.

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 onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling. Wijzigingen in de behandeling met Mycofenolzuur Accord mogen alleen worden uitgevoerd onder strikt toezicht bij ontvangers van een transplantaat om zo het risico op orgaanafstoting te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met Mycofenolzuur Accord dienen gecontroleerd te worden op bloedaandoeningen (bv. neutropenie of anemie - zie rubriek 4.8) die gerelateerd kunnen zijn aan MPA zelf, comedatie, virale infecties of een combinatie van deze oorzaken. Bij patiënten die Mycofenolzuur Accord toegediend krijgen, 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 de behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er bloedaandoeningen optreden (bijvoorbeeld neutropenie met absoluut neutrofiel getal (ANC)  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  of anemie) kan het nodig zijn om de behandeling met Mycofenolzuur Accord te onderbreken of te stoppen.

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

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met MPA 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 MPA-derivaten in verband zijn 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 Mycofenolzuur Accord aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

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

Mycofenolzuur (als natriumzout) en mycofenolaat mofetil moeten niet onzorgvuldig uitgewisseld of gesubstitueerd worden omdat ze verschillende farmacokinetische profielen hebben.

Mycofenolzuur Accord is in combinatie toegediend met corticosteroiden en ciclosporine.

Er is beperkte ervaring met de gelijktijdige toediening van Mycofenolzuur Accord en inductietherapieën zoals anti-T-lymfocytenglobuline of basiliximab. De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Mycofenolzuur Accord met andere immunosuppressieve middelen (bijvoorbeeld tacrolimus) zijn niet onderzocht.

De gelijktijdige toediening van Mycofenolzuur Accord en geneesmiddelen die interfereren met de enterohepatische circulatie, zoals bijvoorbeeld colestyramine of geactiveerde kool, kunnen resulteren in subtherapeutische systemische MPA blootstelling en verminderde werkzaamheid.

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

Behandeling met Mycofenolzuur Accord dient pas te worden gestart als de zwangerschapstest negatief is gebleken. Effectieve contraceptie dient te worden gebruikt vóór, tijdens en gedurende zes weken na de beëindiging van de behandeling met Mycofenolzuur Accord (zie rubriek 4.6).

Elke Mycofenolzuur Accord 180 mg, maagsapresistente tablet bevat 0,61 mmol (13,9 mg) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert diet.

Elke Mycofenolzuur Accord 360 mg, maagsapresistente tablet bevat 1,21 mmol (27,9 mg) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert diet.

### Teratogene effecten

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

### Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege het duidelijke klinische bewijs dat het gebruik van mycofenolaat-mofetil tijdens de zwangerschap een groot risico inhoudt op spontane abortus en congenitale misvormingen, moet tijdens de behandeling alles in het werk worden gesteld om zwangerschap te voorkomen. Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenminste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolzuur Accord, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is (zie rubriek 4.5). Het verdient de voorkeur om twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken om de kans op falen van de anticonceptie en onbedoelde zwangerschap te minimaliseren.

Zie rubriek 4.6 voor anticonceptie-adviezen voor mannen.

## Risicominimalisatiematerialen

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënteninformatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vruchtbare vrouwen en, indien nodig, aan mannelijke patiënten.

## Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens de behandeling of tot ten minste 6 weken na het stoppen met mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De volgende interacties zijn gemeld tussen MPA en andere geneesmiddelen.

#### Aciclovir en ganciclovir

De mogelijkheid van myelosuppressie bij patiënten die zowel Mycofenolzuur Accord als aciclovir of ganciclovir toegediend krijgen, is niet onderzocht. Toegenomen mycofenolzuurglucuronide- (MPAG-) en aciclovir/ganciclovir-spiegels kunnen verwacht worden wanneer aciclovir/ganciclovir en Mycofenolzuur Accord gelijktijdig toegediend worden, mogelijk als gevolg van competitie voor wat betreft de tubulaire uitscheiding.

De veranderingen in de farmacokinetiek van het MPAG zijn waarschijnlijk niet klinisch significant bij patiënten met een adequate nierfunctie. In het geval van een gestoorde nierfunctie bestaat de mogelijkheid van toename in MPAG en aciclovir/ganciclovir plasmaconcentraties; de doseringsaanbevelingen van aciclovir/ganciclovir moeten gevolgd worden en de patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden.

#### Maagbeschermende middelen:

##### *Magnesium en aluminium bevattende antacida:*

De AUC en  $C_{\max}$  van MPA hebben een afname van respectievelijk ongeveer 37% en 25% laten zien, wanneer een enkelvoudige dosis magnesium-aluminium bevattende antacida gelijktijdig met Mycofenolzuur Accord 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 Mycofenolzuur Accord is niet aan te raden vanwege de mogelijkheid van een verminderde mycofenolzuurblootstelling en verminderde werkzaamheid.

#### Protonpompremmers

Bij gezonde vrijwilligers werden geen veranderingen in farmacokinetiek van MPA geobserveerd na gelijktijdige toediening van Mycofenolzuur Accord en pantoprazol, gegeven als 40 mg tweemaal daags gedurende de vier voorafgaande dagen. Er zijn geen gegevens beschikbaar van andere protonpompremmers gegeven in hoge doseringen.

#### Orale anticonceptiva

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

#### Colestyramine en galzuurbindende geneesmiddelen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij comedicaatie met galzuurbindende geneesmiddelen of therapieën, zoals bijvoorbeeld galzuurbindende harsen of orale geactiveerde kool, omdat de mogelijkheid bestaat dat de MPA-blootstelling vermindert en dus de werkzaamheid van Mycofenolzuur Accord vermindert.

#### Ciclosporine

De farmacokinetiek van ciclosporine, wanneer bestudeerd bij stabiele niertransplantatiepatiënten, wordt niet beïnvloed door een steady-state-dosering van Mycofenolzuur Accord. Van comedicaatie met mycofenolaat mofetil is bekend dat ciclosporine de blootstelling van MPA vermindert. Wanneer tegelijk toegediend met Mycofenolzuur Accord kan ciclosporine de concentratie van MPA verlagen (met ongeveer 20%, geëxtrapoleerd uit gegevens over mycofenolaat mofetil), maar de exacte omvang van deze afname is niet bekend aangezien een dergelijke interactie niet onderzocht is. Omdat er echter werkzaamheidsstudies zijn uitgevoerd in combinatie met ciclosporine, leidt deze interactie niet tot aanpassingen van de aanbevolen dosering van Mycofenolzuur Accord. In geval van onderbreking of stopzetting van ciclosporine, moet de dosering van Mycofenolzuur Accord opnieuw worden beoordeeld, afhankelijk van het immunosuppressieve behandelingsregime.

#### Tacrolimus

In een calcineurine *cross-over* studie bij stabiele niertransplantatiepatiënten is de steady-state farmacokinetiek van Mycofenolzuur Accord gemeten bij zowel behandeling met Neoral als behandeling met tacrolimus. De gemiddelde AUC van MPA was 19% hoger (90% BI: -3, +47), terwijl de gemiddelde MPAG AUC ongeveer 30% lager (90% BI: 16, 42) was bij de tacrolimusbehandeling vergeleken met de Neoralbehandeling. Daarnaast werd de MPA AUC intra-individuele variabiliteit verdubbeld wanneer overgegaan werd van Neoral naar tacrolimus. Clinici dienen te letten op de toename in zowel de MPA AUC als de variabiliteit en de Mycofenolzuur Accord dosering aan te passen op geleide van het klinisch beeld. Zorgvuldige klinische controle is aangewezen als een overgang van de ene calcineurine remmer naar de andere voorzien is.

#### Levend verzwakt vaccin

Levend vaccin dient niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan zijn afgenomen.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Tijdens de behandeling met mycofenolaat moet zwangerschap worden voorkomen. Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenminste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolzuur Accord, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is (zie rubriek 4.5). Het verdient de voorkeur om twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken.

## Zwangerschap

Het gebruik van Mycofenolzuur Accord tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is om orgaanafstoting te voorkomen. De behandeling mag niet gestart worden zonder een negatieve uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten.

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

Vóór het starten van de behandeling met Mycofenolzuur Accord moeten vruchtbare vrouwen een zwangerschapstest ondergaan om onopzettelijke blootstelling van de embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om twee serum- of urine-zwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml uit te voeren; de tweede test dient 8 – 10 dagen na de eerste test te worden uitgevoerd.. Als het bij transplantaten van overleden donors niet mogelijk is om vóór het begin van de behandeling twee tests te doen met een tussenpoos van 8-10 dagen (vanwege het tijdstip dat het te transplanteren orgaan beschikbaar wordt), moet onmiddellijk voor de start van de behandeling een zwangerschapstest worden uitgevoerd, gevolgd door een tweede test 8-10 dagen later. Zwangerschapstesten moeten herhaald worden indien klinisch geïndiceerd (bijv. bij vermelding van een onderbreking in het gebruik van anticonceptie). De resultaten van alle zwangerschapstesten moeten besproken worden met de patiënt. Patiënten moeten de instructie krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

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

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

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan Mycofenolzuur Accord in combinatie met andere immunosuppressiva.

De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

- Microftalmie;



- Congenitale choroidplexuscyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

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

### Mannen

Bepaalde klinische gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op congenitale misvormingen of spontane abortus na paternale blootstelling aan mycofenolaat-mofetil.

MPA is een krachtig teratogeen. Het is niet bekend of MPA aanwezig is in het semen. Uit berekeningen op basis van gegevens uit dieronderzoek blijkt dat de maximale hoeveelheid MPA die potentieel aan een vrouw kan worden doorgegeven zo laag is, dat het onwaarschijnlijk is dat dit enig effect heeft. In dierstudies is mycofenolaat genotoxisch gebleken in concentraties die iets boven de therapeutische blootstelling bij mensen lag. Derhalve kan het risico op genotoxische effecten op spermacellen niet volledig worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: Het wordt aanbevolen dat seksueel actieve mannen of hun vrouwelijke partners betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na de beëindiging van de behandeling met mycofenolaat-mofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten worden gewezen op het feit dat het verwekken van een kind potentiële risico's met zich meebrengt en deze risico's met een medische zorgverlener bespreken.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies met Mycofenolzuur Accord uitgevoerd bij mensen om de effecten op de vruchtbaarheid te beoordelen. In een onderzoek 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**

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

## **4.8 Bijwerkingen**

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

### Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder MPA, bestaat een toegenomen risico van het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Bij 2 *de novo* patiënten (0,9%) en bij 2 *maintenance* patiënten (1,3%) die tot 1 jaar Mycofenolzuur Accord toegediend kregen, ontwikkelde zich een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom. Non-melanoom huidcarcinomen kwamen voor bij 0,9% van de *de novo* patiënten en bij 1,8% *maintenance* patiënten die tot 1 jaar Mycofenolzuur Accord toegediend kregen;

andere soorten maligniteiten kwamen voor bij 0,5% van de *de novo* patiënten en bij 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 een vergelijkende klinische studie van niertransplantatiepatiënten die Mycofenolzuur Accord gecombineerd met andere immunosuppressiva toegediend kregen en die gedurende 1 jaar werden gevolgd, waren de meest voorkomende opportunistische infecties in *de novo* niertransplantatiepatiënten 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

In het algemeen kunnen oudere patiënten een groter risico lopen van bijwerkingen tengevolge van immunosuppressie.

#### Andere bijwerkingen

Tabel 1 hieronder bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Mycofenolzuur Accord, gerapporteerd in gecontroleerde klinische studies met niertransplantatiepatiënten bij wie Mycofenolzuur Accord werd toegediend in een dosis van 1440 mg/dag tegelijk met ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden gedurende 12 maanden. De tabel is samengesteld volgens de MedDRA systeem/ orgaanklassen.

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ tot $<1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1000$ tot $<1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$ )
Zeer zelden	( $<1/10.000$ )

**Tabel 1**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Virale, bacteriële en schimmelinfecties
Vaak:	Infecties van de bovenste luchtwegen, longontsteking
Soms:	Wondinfectie, sepsis*, osteomyelitis*
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Soms:	Huid papilloom*, basaalcelcarcinoom*, Karposi-sarcoom*, lymfoproliferatieve aandoeningen, plaveiselcelcarcinoom*
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie
Soms:	Lymfopenie*, neutropenie*, lymfadenopathie*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyperuricemie

Vaak:	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	Anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus*, hypercholesterolemie*, hypofosfatemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Angst
Soms:	Abnormale dromen*, waandenkbeelden*, slapeloosheid*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms:	Tremor
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms:	Conjunctivitis*, wazig zien*
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	Tachycardie, ventriculaire extrasystolen
<b>Bloedvataandoeningen:</b>	
Zeer vaak:	Hypertensie
Vaak:	Hypotensie
Soms	Lymfokèle*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoest, dyspneu
Soms:	interstitiële longziekte, pulmonale congestie*, piepende ademhaling*, longoedeem*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree
Vaak:	Abdominale distensie, buikpijn, constipatie, dyspepsie, flatulentie, gastritis, misselijkheid, braken
Soms:	Gevoelige buik, gastro-intestinale bloeding, oprispingen, halitose*, ileus*, zwerende lippen*, oesofagitis*, subileus*, verkleuring van de tong*, droge mond*, gastro-oesofageale reflux ziekte*, tandvleeshyperplasie*, pancreatitis, verstopping in de ductus parotideus*, maagulcus*, peritonitis*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	Abnormale leverfunctietesten
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Acne, pruritus
Soms:	Haaruitval
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Artralgie

Vaak:	Myalgie
Soms:	Artritis*, rugpijn*, spierkrampen
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Bloed creatinine verhoogd
Soms:	Hematurie*, renale tubulusnecrose*, urethrastrictuur
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms:	Impotentie*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	Asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie
Soms:	Griepachtige verschijnselen, oedeem in de onderste ledematen*, pijn, koortsrillingen*, dorst*, zwakte*
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Soms:	Contusie*

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

N.B.: de niertransplantatiepatiënten werden behandeld met 1440 mg Mycofenolzuur Accord dagelijks en gedurende 1 jaar. Een vergelijkbaar profiel werd waargenomen in de *de novo* en de *maintenance* transplantatiepopulatie hoewel de incidentie bij de *maintenance* patiënten lager leek te zijn.

#### Bijwerkingen uit postmarketing ervaring:

Huiduitslag en agranulocytose zijn geïdentificeerd als bijwerkingen uit postmarketing ervaring.

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

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Ernstig levensbedreigende infecties, waaronder meningitis, infectieuze endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infectie. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder Mycofenolzuur Accord (zie rubriek 4.4).

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Neutropenie, pancytopenie.

Bij patiënten die met MPA-derivaten werden behandeld, zijn gevallen van pure red cell aplasia (PRCA) gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Immuunsysteemaandoeningen

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die natriummycofenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva ontvingen.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte bij patiënten die met natriummycofenolaat werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva. Er

zijn ook meldingen van bronchiëctasie in combinatie met andere immunosuppressiva geweest.

Er zijn geïsoleerde gevallen van een afwijkende morfologie van neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met MPA-derivaten. Deze veranderingen zijn niet geassocieerd met een verminderde functie van neutrofielen. Deze veranderingen kunnen een verschuiving van het spectrum naar links in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken suggereren. Deze kunnen verkeerd geïnterpreteerd worden als een teken van infectie bij patiënten met een immunosuppressie zoals diegenen die Mycofenolzuur Accord krijgen.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

#### Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

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

#### Congenitale misvormingen

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan Mycofenolzuur Accord in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn meldingen geweest van opzettelijke of onbedoelde overdoseringen met Mycofenolzuur Accord, maar niet alle patiënten ondervonden de gerelateerde bijwerkingen.

In die gevallen van overdosering waarbij bijwerkingen werden gemeld, vallen de bijwerkingen binnen het bekende 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 galzuuruitscheidingbevorderende stoffen, zoals colestyramine, de systemische MPA blootstelling verlagen.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva.  
ATC-code: L04AA06

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 eigenschappen

### Absorptie

Natriummycopenolaat wordt uitgebreid 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, vertoont 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.

In stabiele niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie was de gastro-intestinale absorptie van MPA 93% en de absolute biologische beschikbaarheid 72%. De farmacokinetiek van Mycopenolzuur Accord is evenredig met de dosis en lineair in de bestudeerde doseringsreeks van 180 tot 2160 mg.

Vergeleken met de nuchtere toestand, heeft de toediening van een enkelvoudige dosis van 720 mg Mycopenolzuur Accord tegelijk met een maaltijd met hoog vetgehalte (55 g vet, 1000 calorieën) geen invloed op de systemische blootstelling van MPA (AUC) hetgeen de meest relevante farmacokinetische parameter is die verband houdt met de werkzaamheid. Er was echter een afname van 33% in de maximale concentratie van MPA ( $C_{max}$ ). Bovendien waren de  $T_{lag}$  en de  $T_{max}$  gemiddeld 3 tot 5 uur vertraagd, waarbij enkele patiënten een  $T_{max}$  van meer dan 15 uur hadden. Het voedsel effect op Mycopenolzuur Accord kan leiden tot een absorptie-overlap van het ene dosisinterval op het andere. Desondanks is aangetoond dat dit effect niet klinisch significant is.

### Distributie

Het distributievolume voor MPA bij steady-state is 50 liter. Zowel mycopenolzuur als mycopenolzuurglycuronide hebben een hoge eiwitbinding, respectievelijk 97% en 82%. De vrije MPA-concentratie kan toenemen onder omstandigheden van afname van eiwitbindingsplaatsen (uremie, leverinsufficiëntie, hypoalbuminemie, gebruik in combinatie met geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding). Dit kan leiden tot een verhoogd risico op MPA-gerelateerde bijwerkingen bij patiënten.

### Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase waarbij het fenolglycuronide van MPA, mycopenolzuur glycuronide (MPAG) gevormd wordt. MPAG is de belangrijkste metaboliet van MPA en vertoont geen biologische activiteit. Bij stabiele niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie wordt ongeveer 28% van de orale dosis Mycopenolzuur Accord 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.

### Eliminatie

De halfwaardetijd van MPA is ongeveer 12 uur en de klaring is 8,6 l/uur. Hoewel er verwaarloosbare hoeveelheden MPA aanwezig zijn in de urine (< 1,0%) wordt de meerderheid 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 worden gereabsorbeerd. Ongeveer 6 tot 8 uur na de toediening van een dosis Mycofenolzuur Accord kan een tweede piek MPA worden gemeten, hetgeen consistent is met de reabsorptie van geconjugeerd MPA. Inherent aan MPA-preparaten is er een grote variabiliteit in de MPA-dalspiegels en zijn er hoge dalspiegels in de ochtend ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) waargenomen bij ongeveer 2% van de patiënten behandeld met Mycofenolzuur Accord. Uit studies blijkt dat de AUC bij steady-state (0-12 uur), welke indicatief is voor de totale blootstelling, echter een lagere variabiliteit laat zien dan de gene overeenkomend met  $C_{\text{dal}}$ .

### Farmacokinetiek bij niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie

In Tabel 2 worden de gemiddelde farmacokinetische parameters voor MPA na de toediening van Mycofenolzuur Accord weergegeven. In het begin van de periode na transplantatie bedragen de gemiddelde MPA AUC en de gemiddelde MPA  $C_{\text{max}}$  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 Mycofenolzuur Accord aan niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie.**

Volwassene chronische, meervoudige dosering 720 mg BID (Studie ERLB 301) n=48	Dosis	$T_{\text{max}}^*$ (uur)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0-12 ( $\mu\text{g} \times \text{uur/ml}$ )
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 BID 18 maanden na transplantatie (Studie ERLB 302) n=18	Dosis	$T_{\text{max}}^*$ (uur)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0-12 ( $\mu\text{g} \times \text{uur/ml}$ )
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kind 450 mg/m <sup>2</sup> enkelvoudige dosis (Studie ERL 0106) n=16	Dosis	$T_{\text{max}}^*$ (uur)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0- $\infty$ ( $\mu\text{g} \times \text{uur/ml}$ )
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* mediaanwaarden.

### Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van MPA blijkt onveranderd te zijn gaande van normale tot afwezige nierfunctie. De MPAG blootstelling daarentegen neemt toe met afnemende nierfunctie. De MPAG blootstelling is ongeveer 8 keer hoger in het geval van anurie. Klaring van zowel MPA als MPAG wordt niet beïnvloed door hemodialyse. Vrij MPA kan ook significant

toenemen in geval van nierfalen. Dit zou het gevolg kunnen zijn van afnemende plasma-eiwitbinding van MPA in aanwezigheid van een hoge concentratie ureum in het bloed.

#### Leverinsufficiëntie

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.

#### Pediatrische patiënten en adolescenten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van het gebruik van Mycofenolzuur Accord bij kinderen en jongvolwassenen. In bovenstaande Tabel 2 zijn de gemiddelde (SD) MPA farmacokinetische parameters weergegeven van stabiele pediatrie niertransplantatiepatiënten (leeftijd 5 – 16 jaar) met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie. De gemiddelde MPA AUC bij een dosis van 450 mg/m<sup>2</sup> was vergelijkbaar met de waarde gemeten bij volwassenen die 720 mg Mycofenolzuur Accord toegediend kregen. De gemiddelde schijnbare klaring van MPA was ongeveer 6,7 l/uur/m<sup>2</sup>.

#### Geslacht

Er zijn geen klinisch significante verschillen als gevolg van geslacht in de farmacokinetiek van Mycofenolzuur Accord.

#### Ouderen

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De hemopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische onderzoeken met herhaalde dosering uitgevoerd met natriummycofenolaat in ratten en muizen. Bij aan MPA blootgestelde knaagdieren werd aplastische, regeneratieve anemie geïdentificeerd als de dosisbeperkende toxiciteit. Uit de beoordeling van myelogrammen bleek een duidelijke daling van erytroïde cellen (polychromatische erytroblasten en normoblasten) en een dosisafhankelijke vergroting van de milt en stijging van extramedullaire hematopoëse. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 1,44 g/dag Mycofenolzuur Accord 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.

Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolzuur (als natriumzout) 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).

Drie genotoxiciteitstesten (*in vitro* muis lymfoomtest, micronucleus-test in V79 Chinese hamstercellen en *in vivo* muis beenmerg micronucleustest) wezen op de mogelijkheid dat mycofenolzuur 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. Mycofenolzuur (als natriumzout) was niet tumorverwekkend in ratten en muizen. De hoogst geteste dosis in carcinogeniciteitsstudie bij dieren resulteerde in ongeveer 0,6 tot 5 keer de



systemische blootstelling (AUC of  $C_{max}$ ) die wordt waargenomen in niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 1,44 g/dag.

Mycofenolzuur (als natriumzout) heeft geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij doseringen tot het niveau waarop in het algemeen toxiciteit of embryotoxiciteit werden 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 anofthalmie, 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 Mycofenolzuur Accord per dag (zie rubriek 4.6).

In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten veroorzaakte mycofenolzuur (als natriumzout) vertragingen in de ontwikkeling (afwijkende pupilreflex bij vrouwtjes en scheiding van de voorhuid bij mannetjes) bij de hoogste dosering van 3 mg/kg die ook misvormingen veroorzaakte.

Mycofenolzuur (als natriumzout) liet een fototoxisch potentieel zien in een *in vitro* 3T3 NRU fototoxiciteitsassay.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E468)

Povidon K30 (E1201)

Talk (E553b)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### Coating

##### **180 mg:**

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Triethylcitraat (E1505)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)

Geel ijzeroxide (E172)

Indigotine (E132)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

##### **360 mg:**

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Triethylcitraat (E1505)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Drukinkt

Schellak, gedeeltelijk veresterd (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol (E1520)

Ammonia (E527)

## **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 condities wat betreft bewaar temperatuur. In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen licht

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in Alu-Alu blisters.

180 mg: 20, 50, 100, 120 en 250 tabletten.

360 mg: 50, 100, 120 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Om de integriteit van de maagsapresistente omhulling te behouden, mogen Mycofenolzuur Accord tabletten niet fijngemaakt worden. (Zie rubriek 4.2).

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

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

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

RVG 114967 Mycofenolzuur Accord 180 mg, maagsapresistente tabletten

RVG 114968 Mycofenolzuur Accord 360 mg, maagsapresistente tabletten

**9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2015.

Datum van laatste verlenging: 5 juli 2019.

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 21 mei 2024.