1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfortic 180 mg, maagsapresistente tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 180 mg mycofenolzuur (als natriummycofenolaat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Lactose: 45 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet
Limoengroene, filmomhulde ronde tablet, met schuine randen en met op één zijde een “C” als inscriptie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myfortic 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 Myfortic moet gestart en voortgezet worden door terzake gekwalificeerde transplantatiespecialisten.

Dosering

De aanbevolen dosis is 720 mg tweemaal daags toegediend (dagelijkse dosis is 1440 mg). Deze dosis natriummycofenolaat komt overeen met 1 g mycofenolaatmofetil (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 mycofenolaatmofetil, zie rubrieken 4.4 en 5.2.

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

Speciale populaties
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 van 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 vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).
Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml min^{-1} 1,73m^{-2}) moeten zorgvuldig gecontroleerd worden en de dagelijkse dosis Myfortic mag niet hoger zijn dan 1440 mg.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing 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 toediening van Myfortic is niet vereist.

Wijze van toediening

Myfortic kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. 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 Myfortic tabletten niet fijngemaakt worden. Als fijnmaken van Myfortic 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.

4.3 Contra-indicaties

Myfortic mag niet worden gebruikt bij patiënten met een 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 die geen zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken.

Behandeling met Myfortic mag niet gestart worden bij vruchtbare vrouwen zonder de uitkomst van een negatieve zwangerschapstest om onbedoeld gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).

Myfortic dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om transplantaatafstoting te voorkomen (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 meer 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 te minimaliseren, 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, waaronder Myfortic, 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). Onder de opportunistische infecties zijn met BK-virus geassocieerde nefropathie en met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encephalopathie (PML). Deze infecties worden vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen tot ernstige of fatale situaties leiden. Artsen moeten hierop bedacht zijn bij het stellen van de differentiaal diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem waarbij de nierfunctie achteruitgaat of die neurologische symptomen vertonen. Mycofenolzuur heeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten, wat kan leiden tot verergering van COVID-19 en passend medisch ingrijpen moet worden overwogen.

Er zijn meldingen geweest van hypogammaglobulinemie gepaard gaand met recidiverende infecties bij patiënten die Myfortic kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het omschakelen van MPA-derivaten naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren naar normale IgG-concentraties. Bij patiënten op Myfortic die recidiverende infecties ontwikkelen, dienen de serum-immunoglobulinen te worden gemeten. In gevallen van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie dienen gepaste klinische maatregelen te worden overwogen, rekening houdend met de sterke cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen geweest van bronchiëctasie bij patiënten die Myfortic kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het omschakelen van MPA-derivaten naar een ander immunosuppressivum in verbetering van de respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan gekoppeld zijn aan hypogammaglobulinemie of aan een direct effect op de long. Er zijn ook geïsoleerde meldingen geweest van interstitiële longziekte (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten die persisterende pulmonale symptomen zoals hoest en dyspneu ontwikkelen, worden onderzocht op aanwijzingen voor 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) Myfortic en mycofenolaatmofetil (MMF). Controle van geïnfecteerde patiënten op verschijnselen van actieve HBV- of HCV-infectie middels klinische testen en laboratoriumonderzoek wordt aanbevolen.

Er zijn gevallen van erytrocytaire aplasie (‘pure red cell aplasia’ (PRCA)) gemeld bij patiënten die behandeld worden met MPA-derivaten (waaronder mycofenolaatmofetil en natriummycofenolaat) in combinatie met andere immunosuppressiva. Het mechanisme van PRCA dat door MPA-derivaten geïnduceerd wordt, is niet bekend. PRCA kan vanzelf verdwijnen door verlaging van de dosis of het stoppen met de behandeling. De behandeling met Myfortic bij ontvangers van het transplantaat mag alleen onder het juiste toezicht gewijzigd worden om het risico op afstoting van het orgaan te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met Myfortic dienen gecontroleerd te worden op bloedaandoeningen (bijvoorbeeld neutropenie of anemie - zie rubriek 4.8) die gerelateerd kunnen zijn aan MPA zelf, comedicatie, virale infecties of een combinatie van deze oorzaken.
Bij patiënten die Myfortic krijgen toegediend, dient eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld te worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar.
Indien er bloedaandoeningen optreden (bijvoorbeeld neutropenie met absoluut neutrofiel getal (ANC) $< 1,5 \times 10^3/\mu l$ of anemie) kan het nodig zijn om de behandeling met Myfortic te onderbreken of te stoppen.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat gedurende de behandeling met MPA-vaccinaties minder effectief kunnen zijn en dat het gebruik van levend verzwakt vaccin vermeden dient 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 worden 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 ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringskanaal.

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 moeten niet onzorgvuldig uitgewisseld of gesubstitueerd worden omdat ze verschillende farmacokinetische profielen hebben.
Myfortic is in combinatie toegediend met corticosteroïden en ciclosporine.

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

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

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

Behandeling met Myfortic dient pas te worden gestart als de zwangerschapstest negatief is gebleken. Een effectieve contraceptiemethode moet gebruikt worden vóór het begin van de behandeling met Myfortic, tijdens de behandeling en gedurende zes weken na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.6).

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

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)
Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met Myfortic, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Educatieve materialen
Om patiënten te helpen bij het voorkomen van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en om aanvullende belangrijke veiligheidsinformatie te verstrekken, zal de vergunninghouder educatieve materialen ter beschikking stellen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. In de educatieve materialen worden de waarschuwingen met betrekking tot de teratogeniciteit van mycofenolaat

benadrukt, wordt advies met betrekking tot anticonceptie vóór aanvang van de behandeling gegeven en wordt de noodzaak van zwangerschapstesten toegelicht. De arts dient aan vruchtbare vrouwen en, indien van toepassing, aan mannelijke patiënten volledige patiënteninformatie te verstrekken over de teratogene risico's en de maatregelen ter voorkoming van zwangerschappen.

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

Myfortic bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat 13 mg natrium per tablet, overeenkomend met 0,65% 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.

Aciclovir en ganciclovir
De mogelijkheid van myelosuppressie bij patiënten die zowel Myfortic als aciclovir of ganciclovir toegediend krijgen, is niet onderzocht. Toegenomen mycofenolzuurglucuronide- (MPAG-) (het fenolglucuronide van MPA) en aciclovir/ganciclovir-spiegels kunnen verwacht worden wanneer aciclovir/ganciclovir en Myfortic 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 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 is niet aan te raden vanwege de mogelijkheid van een verminderde mycofenolzuurblootstelling en verminderde werkzaamheid.

Protonpompremmers:
Bij gezonde vrijwilligers werden geen veranderingen in farmacokinetiek geobserveerd na gelijktijdige toediening van Myfortic 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 anticonceptiemiddelen
Interactiestudies tussen MMF en orale anticonceptiemiddelen wijzen niet op een interactie. Gegeven het metabole profiel van MPA zijn er geen interacties te verwachten voor Myfortic en orale anticonceptiemiddelen.

Colestyramine en galzuurbindende geneesmiddelen
Voorzichtigheid dient te worden betracht bij comedicatie 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 Myfortic vermindert.

Ciclosporine
De farmacokinetiek van ciclosporine, wanneer bestudeerd bij stabiele niertransplantatiepatiënten, wordt niet beïnvloed door een steady-state-dosering van Myfortic. Van comedicatie met mycofenolaatmofetil is bekend dat ciclosporine de blootstelling van MPA vermindert. Wanneer tegelijk toegediend met Myfortic kan ciclosporine de concentratie van MPA verlagen (met ongeveer 20%, geëxtrapoleerd uit gegevens over mycofenolaatmofetil), 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 Myfortic. In geval van onderbreking of stopzetting van ciclosporine, moet de MPA-dosering opnieuw worden beoordeeld, afhankelijk van het immunosuppressieve behandelingsregime.

Tacrolimus
In een calcineurine *cross-over* studie bij stabiele niertransplantatiepatiënten is de steady-state farmacokinetiek van Myfortic 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 Myfortic dosering aan te passen op geleide van het klinisch beeld. Zorgvuldige klinische controle is aangewezen als een overgang van de ene calcineurineremmer naar de andere voorzien is.

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

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 is om transplantaatafstoting te voorkomen. De behandeling mag niet gestart worden zonder een negatieve uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten.

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

Vóór het starten van de behandeling met Myfortic moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van het embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. 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 van de behandeling, met een tweede test 8-10 dagen later. Zwangerschapstesten moeten herhaald worden indien klinisch

geïndiceerd (bijv. bij vermelding van een onderbreking in het gebruik van anticonceptie). De resultaten van alle zwangerschapstesten moeten besproken worden met de patiënt. Patiënten moeten de instructie krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

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

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

Na het op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan Myfortic in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:

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

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:

- Microftalmie;
- Congenitale choroïdplexuscyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

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

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 mycofenolaat. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiele risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Borstvoeding

MPA wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Het is niet bekend of Myfortic bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van

MPA bij kinderen die borstvoeding krijgen, is Myfortic gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen specifieke studies met Myfortic 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

Myfortic heeft 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 combinaties van geneesmiddelen, waaronder MPA, betrokken zijn, 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 bij 2 *maintenance* patiënten (1,3%) die tot 1 jaar Myfortic 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 Myfortic 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 Myfortic 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
Oudere patiënten hebben in het algemeen een hoger risico op bijwerkingen als gevolg van immunosuppressie.

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

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 en < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000 en < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale, bacteriële en schimmelinfecties
Vaak:	Infecties van de bovenste luchtwegen, longontsteking
Soms:	Wondinfectie, sepsis*, osteomyelitis*
Neoplasmata, benigne en maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms:	Huid papilloom*, basaalcelcarcinoom*, Kaposi-sarcoom*, lymfoproliferatieve aandoeningen, plaveiselcelcarcinoom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie
Soms:	Lymfopenie*, neutropenie*, lymfadenopathie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyperurikemie
Vaak:	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Soms:	Anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus*, hypercholesterolemie*, hypofosfatemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Angst
Soms:	Abnormale dromen*, waandenkbeelden*, slapeloosheid*
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms:	Tremor
Oogaandoeningen	
Soms:	Conjunctivitis*, wazig zien*
Hartaandoeningen	
Soms:	Tachycardie, ventriculaire extrasystolen
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak:	Hypertensie
Vaak:	Hypotensie
Soms:	Lymfokèle*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Hoesten, dyspneu
Soms:	Interstitiële longziekte, pulmonale congestie*, piepende ademhaling*, pulmonaal oedeem*
Maagdarmstelselaandoeningen	
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*

Lever- en galaandoeningen

Vaak:	Abnormale leverfunctietesten

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	Acne, pruritis
Soms:	Alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak:	Bloed creatinine verhoogd
Soms:	Hematurie*, renale tubulusnecrose*, urethrastrictuur

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms:	Impotentie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:	Asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, koorts
Soms:	Griepachtige verschijnselen, oedeem in de onderste ledematen*, pijn, koortsrillingen*, dorst*, zwakte*

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms:	Contusie*

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

Opmerking: de niertransplantatiepatiënten werden behandeld met 1440 mg Myfortic 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 postmarketingervaring

Huiduitslag en agranulocytose zijn geïdentificeerd als bijwerkingen uit postmarketingervaring.

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. Er zijn gevallen van BK-virus geassocieerde nefropathie en ook gevallen van JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld bij patiënten die behandeld zijn met immunosuppressiva, waaronder Myfortic (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Neutropenie, pancytopenie.

Er zijn gevallen van erytrocytaire aplasie (‘pure red cell aplasia’ (PRCA)) gemeld bij patiënten die behandeld worden met MPA-derivaten (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen:
Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die Myfortic kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

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

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 Myfortic krijgen.

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

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

Aangeboren afwijkingen:
Aangeboren afwijkingen zijn post-marketing waargenomen 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn meldingen geweest van opzettelijke of onbedoelde overdoseringen met Myfortic, 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: L04-AA06

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Natriummycofenolaat 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 Myfortic 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 Myfortic 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 voedseleffect op Myfortic 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 verdelingsvolume voor MPA bij steady-state is 50 liter. Zowel mycofenolzuur als mycofenolzuurglucuronide 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 fenolglucuronide van MPA (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 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.

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 Myfortic 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 µg/ml) waargenomen bij ongeveer 2% van de patiënten behandeld met Myfortic. 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 degene overeenkomend met C_{dal}.

Farmacokinetiek bij niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie
In de volgende tabel worden de gemiddelde farmacokinetische parameters voor MPA na de toediening van Myfortic weergegeven. In het begin van de periode na transplantatie bedragen de gemiddelde MPA AUC en de gemiddelde MPA C_{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 Myfortic aan niertransplantatiepatiënten met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie.

Volwassene Chronische, meervoudige dosering 720 mg BID **(Studie 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 BID 18 maanden na transplantatie **(Studie ERLB 302)** n=18	**Dosis**	**T_{max}*** **(uur)**	**C_{max}** **(µg/ml)**	**AUC $_{0\rightarrow12}$** **(µg x uur/ml)**
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kind 450 mg/m^2 enkelvoudige dosis **(studie ERL 0106)** n=16	**Dosis**	**T_{max}*** **(uur)**	**C_{max}** **(µg/ml)**	**AUC $_{0\rightarrow\infty}$** **(µg x uur/ml)**
	450 mg/m^2	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* mediaanwaarden.

Nierfunctiestoornis
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.

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 hebben.

Pediatrische patiënten en adolescenten
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van het gebruik van Myfortic bij kinderen en adolescenten. In bovenstaande Tabel 2 zijn de gemiddelde (SD) MPA farmacokinetische parameters weergegeven van stabiele pediatrische niertransplantatiepatiënten (leeftijd 5 – 16 jaar) met een op ciclosporine gebaseerde immunosuppressie. De gemiddelde MPA AUC bij een dosis van 450 mg/m^2 was

vergelijkbaar met de waarde gemeten bij volwassenen die 720 mg toegediend kregen. De gemiddelde schijnbare klaring van MPA was ongeveer 6,7 l/uur/m^2.

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 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 waren aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 1,44 g/dag Myfortic bij niertransplantatiepatiënten.

Gastrointestinale effecten werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingniveaus 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 de klinische onderzoeken bij de mens, wat nu gegevens over de veiligheid oplevert die meer relevant 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 werking, dat wil zeggen remming van de 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 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 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
Maïszetmeel
Povidon
Crospovidon
Lactose
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling
Hypromelloseftalaat
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Indigokarmijn (E132)

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 blisterstrip in hoeveelheden van 20, 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 fijngemaakt worden (zie rubriek 5.2).

Er zijn teratogene effecten van natriummycofenolaat aangetoond (zie rubriek 4.6). Als fijnmaken van Myfortic tabletten noodzakelijk is, vermijd dan inademing van het poeder of direct contact van het poeder met de huid of 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 B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30202

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2004
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.7: 23 januari 2023