

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

Hulpstof

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Myfenax 250 mg capsules:

Het centrale deel van de capsule is caramelpoeder gekleurd met om de as het opschrift '250' in zwarte inkt.

De capsulekap is lichtblauw gekleurd met om de as het opschrift 'M' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myfenax is geïndiceerd voor gebruik samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart en voortgezet te worden door een ter zake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

De behandeling dient te worden begonnen binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis mycofenolaatmofetil is 600 mg/m² tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Capsules dienen uitsluitend te worden voorgeschreven bij patiënten met een lichaamsoppervlak van ten minste 1,25 m². Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycofenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 1,5 m² kunnen mycofenolaatmofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn; dit maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar. Die zijn onvoldoende om een doseringsrichtlijn te geven en daarom wordt toepassing bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

De behandeling dient te worden begonnen binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

Intraveneus mycofenolaatmofetil dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal Myfenax te worden begonnen zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosering bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g te worden vermeden. Deze patiënten dienen ook zorgvuldig te worden geobserveerd. Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

Behandeling tijdens afstotingsepisodes

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metaboliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van Myfenax is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing van Myfenax na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van eerste of refractaire afstoting bij pediatrische transplantatiepatiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen capsules niet worden geopend of vermalen om inademing of direct contact van de huid of slijmvliezen met de poeder in de capsules te vermijden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

4.3 Contra-indicaties

Myfenax mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheidsreacties op Myfenax zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).

Myfenax mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Behandeling met Myfenax mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasmata

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder Myfenax, 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 immunosuppressieve behandeling dan aan het gebruik van een specifiek middel. Beperkte blootstelling aan zonlicht en ultraviolet 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.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Myfenax, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie PML). Gevallen van hepatitis door reactivatie van hepatitis B of hepatitis C zijn gemeld in patiënten die drager zijn en behandeld werden met immunosuppressiva. 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 gedaan van hypogammaglobulinemie geassocieerd met terugkerende infecties bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaatmofetil gebruiken en die terugkerende infecties ontwikkelen moeten hun serum-immunoglobulinewaarden laten bepalen. In het geval van een aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie moet passend medisch ingrijpen worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met het potente cytostatische effect dat mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan samenhangen met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de longen. Er zijn ook geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten die aanhoudende pulmonaire symptomen ontwikkelen, zoals hoest en dyspneu, worden onderzocht.

Bloed en immuunsysteem

Patiënten die met Myfenax behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan Myfenax zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die Myfenax 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 neutropenie optreedt (absoluut aantal neutrofielen $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), kan het aangewezen zijn de toediening van Myfenax te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) gemeld. Het mechanisme van mycofenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de Myfenax therapie. Wijzigingen in de Myfenax therapie 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 met Myfenax behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met Myfenax 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.

Gastro-intestinaal

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

Myfenax is een inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) 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.

Interacties

Voorzichtigheid is geboden wanneer bij een combinatietherapie die immunosuppressiva bevat die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bijv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Middelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA (bijv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels en de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

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

Speciale populaties

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals bepaalde infecties (waaronder weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijk gastro-intestinale bloedingen en pulmonair oedeem, vergeleken met jongere personen (zie rubriek 4.8).

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 Myfenax 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 mycofenolaat. 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 Myfenax, 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.

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 vrouwen die zwanger kunnen worden 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.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Bij co-medicatie van mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovir-plasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (MPAG is toegenomen met 8%) waren minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentraties (de fenolglucuronide van MPA) als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Een verminderde blootstelling aan MPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides, en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, werden toegediend samen met mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaatmofetil -patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van mycofenolaatmofetil -patiënten die geen PPI's gebruikten, werden geen significante verschillen gezien. Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van deze bevinding naar alle antacida, omdat de reductie in de blootstelling aanzienlijk minder is wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine

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

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te worden gehouden met een toename in de MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij

niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil kregen (zie ook rubriek 4.4). Omgekeerd moeten veranderingen in de blootstelling aan MPA worden verwacht wanneer patiënten worden overgezet van CsA naar een van de immunosuppressiva die niet met de enterohepatische cyclus van MPA interfereren.

Antibiotica die β -glucuronidase-producerende bacteriën in het darmkanaal elimineren (bijv. aminoglycoside-, cefalosporine-, fluoroquinolon- en penicilline-antibiotica) kunnen interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPAG/MPA, met een verminderde systemische blootstelling aan MPA tot gevolg. Informatie over de volgende antibiotica is beschikbaar:

Ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur

In de dagen onmiddellijk na de start van orale ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij voortzetting van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale blootstelling aan MPA. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een aanpassing van de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer mycofenolaatmofetil gelijktijdig werd gebruikt met norfloxacin dan wel metronidazol. Echter, de combinatie van norfloxacin en metronidazol verlaagde de blootstelling aan MPA met ongeveer 30% na een enkelvoudige dosis mycofenolaatmofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Er is geen invloed op de biologische beschikbaarheid van MPA waargenomen.

Geneesmiddelen die glucuronidering beïnvloeden (bijv. isavuconazol, telmisartan)

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de glucuronidering van MPA beïnvloeden kan de blootstelling aan MPA veranderen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met mycofenolaatmofetil toegediend worden.

Isavuconazol

Een verhoging van de blootstelling aan MPA ($AUC_{0-\infty}$) van 35% werd gezien bij gelijktijdig gebruik van isavuconazol.

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie MPA. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door de expressie van PPAR gamma (peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor gamma) te verhogen, wat vervolgens resulteert in een verhoogde uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische consequenties gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

Ganciclovir

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaatmofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan worden verwacht dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire uitscheidingsmechanismen) zal leiden tot een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir. Een wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van MPA wordt niet verwacht en aanpassing van de dosis van mycofenolaatmofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie,

aan wie Myfenax en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosis van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

De farmacodynamiek en de farmacokinetiek van orale anticonceptiva werden niet beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 5.2)

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de Myfenax dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om Myfenax minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie mycofenolaatmofetil en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, niet significant beïnvloed te worden door gelijktijdig gebruik van tacrolimus. Daarentegen was er een toename van ongeveer 20% in de AUC van tacrolimus gezien wanneer meervoudige doses mycofenolaatmofetil (1,5 g tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie echter niet te veranderen door mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interactie

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaatmofetil bij apen is de AUC van MPAG 3-voudig verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd.

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

Zwangerschap

Myfenax 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 Myfenax moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een negatieve uitslag hebben van twee serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van een embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om de tweede test 8 – 10 dagen na de eerste test uit te voeren. Indien het bij transplantaten afkomstig van overleden donoren niet mogelijk is om tussen twee testen een wachttijd van 8-10 dagen aan te houden voordat de behandeling start, moet onmiddellijk voor het starten van de behandeling een zwangerschapstest worden uitgevoerd, 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 45-49% van de zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, vergeleken met een gemelde incidentie van 12-33% 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% bij 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 mycofenolaat 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 dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

Mannen

De beperkte beschikbare 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 terecht komt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolzuur die bij vrouwen overgebracht zou kunnen worden zo laag is dat het waarschijnlijk geen effect zou hebben. In dieronderzoek is aangetoond dat mycofenolaat genotoxisch is bij iets hogere concentraties dan de therapeutische blootstellingen bij de mens, waardoor het risico van genotoxische effecten op spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiële risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Vruchtbaarheid

Mycofenolaatmofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot 20 mg/kg/dag. De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 2 - 3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en met 1,3 - 2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. In een onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten veroorzaakten orale doses van 4,5 mg/kg/dag misvormingen (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) in de eerste generatie nakomelingen in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. Er was geen duidelijk effect op vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren noch bij de volgende generatie.

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

Mycofenolaatmofetil heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Mycofenolaatmofetil kan slaperigheid, verwarring, duizeligheid, tremors of hypotensie veroorzaken en daarom moet patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diarree (tot 52,6%), leukopenie (tot 45,8%), bacteriële infecties (tot 39,9%) en braken (tot 39,1%) waren enkele van de meest voorkomende en/of meest ernstige bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van mycofenolaatmofetil in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden.

Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 1. De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, lever- en harttransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak	Vaak
Dysgeusie	Soms	Soms	Vaak
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	Soms	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Bronchiëctasie	Soms	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Longfibrose	Zeer zelden	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oesofagitis	Vaak	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms	Vaak
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak	Soms
Stomatitis	Vaak	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Lever- en galaandoeningen			
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms	Zeer vaak
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak	Soms
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hernia	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Soms	Soms	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaatmofetil, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergeleken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Infecties

Alle patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, hebben een verhoogd risico op bacteriële, virale en schimmelinfecties (waarvan sommige een fatale afloop kunnen hebben), waaronder infecties veroorzaakt door opportunistische agentia en reactivatie van latente virussen. Het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting (zie rubriek 4.4). De meest ernstige infecties waren sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infecties. In vergelijkende klinische studies bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaatmofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende

opportunistic infecties candida mucocutaneus, cytomegalovirus (CMV)-viremie/syndroom en herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Cytopenieën, waaronder leukopenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie, zijn bekende risico's geassocieerd met mycofenolaatmofetil en kunnen leiden tot of bijdragen aan het ontstaan van infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4). Agranulocytose en neutropenie zijn gemeld, daarom wordt het aangeraden om patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen, regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van morfologisch afwijkende neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, zijn waargenomen bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld. Deze veranderingen werden niet in verband gebracht met een verstoorde neutrofielenfunctie. Deze veranderingen suggereren mogelijk een “*left shift*” (linksverschuiving) in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken, die abusievelijk geïnterpreteerd kan worden als een teken van infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen.

Maagdarmstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmstelselaandoeningen waren zweren en bloedingen, welke bekende risico's zijn die geassocieerd worden met mycofenolaatmofetil. Mond-, slokdarm-, maag-, duodenale en intestinale zweren, vaak verergerd door bloedingen, alsmede hematemese, melena en gastritis en colitis gepaard gaande met bloedingen werden vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. De meest voorkomende maagdarmstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken. Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaatmofetilgerelateerde diarree liet op zichzelf staande gevallen van intestinale villusatrofie zien (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, zijn gemeld.

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode

Gevallen 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 mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en longfibrose bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen geweest van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werd zeer vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. Skeletspierpijn, zoals myalgie, en nek- en rugpijn werden ook zeer vaak gemeld.

De novo purine synthesis 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.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen op bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die Myfenax krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen op bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale bloedingen en longoedeem.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met Myfenax onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te worden (zie rubriek 4.4).

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycofenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van mycofenolzuur (MPA). MPA is een selectieve, niet competitieve en reversibele remmer van IMPDH 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 celtypen gebruik kunnen maken van de “salvage”-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

Bovenop het remmen van IMPDH met als gevolg deprivatie van lymfocyten, heeft MPA ook invloed op cellulaire *checkpoints* die verantwoordelijk zijn voor de metabolische programmering van lymfocyten. Het is, met gebruik van humane CD4+ T-cellen, aangetoond dat door MPA transcriptieactiviteiten in lymfocyten verschuiven van een proliferatieve staat naar katabole processen die relevant zijn voor metabolisme en overleving en leiden tot een anergische staat van T-cellen, waarbij de cellen niet meer reageren op hun specifieke antigenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Het gelijktijdig toedienen van colestyramine (4 g driemaal per dag) gaat samen met een reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40%, wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine. In de vroege post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de C_{max} ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) tot het inactieve fenolglucuronide van MPA (MPAG). *In vivo* wordt MPAG terug omgezet naar vrij MPA via enterohepatische recirculatie. Er wordt ook een minder belangrijk acylglucuronide (AcMPAG) gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en is mogelijk verantwoordelijk voor sommige van de bijwerkingen van mycofenolaatmofetil (diarree, leukopenie).

Eliminatie

Een te verwaarlozen hoeveelheid van het middel (<°1% van de dosis) wordt als MPA uitgescheiden in de urine. Bij orale toediening van radioactief gemerkt mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledige dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

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

Door de enterohepatische kringloop van het middel te beïnvloeden, verminderen galzuursequestranten zoals colestyramine de AUC van MPA (zie rubriek 4.9).

De eliminatie van MPA is afhankelijk van verschillende transporters. Organische aniontransporterende polypeptides (OATP's) en "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) spelen een rol in de eliminatie van MPA; isovormen van OATP, MRP2 en "breast cancer resistance protein" (BCRP) zijn transporters die in verband worden gebracht met de uitscheiding van de glucuronides in de gal.

"Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan MPA ook transporteren, maar de bijdrage hiervan lijkt zich te beperken tot het absorptieproces. In de nier gaan MPA en de metabolieten ervan mogelijk een interactie aan met renale organische aniontransporters.

De enterohepatische kringloop maakt het moeilijk de dispositie parameters van MPA nauwkeurig te bepalen; alleen schijnbare waarden kunnen worden bepaald. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunaandoeningen werden klaringswaarden van, bij benadering, respectievelijk 10,6 l/u en 8,27 l/u gezien, met een halfwaardetijd van 17 u. Bij patiënten met een transplantatie waren de gemiddelde klaringswaarden hoger (bereik 11,9 - 34,9 l/u) en de halfwaardetijden korter (5 - 11 u), met kleine verschillen tussen patiënten met nier-, lever- of harttransplantaties. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters, afhankelijk van het soort comedicatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waardoor verminderde blootstelling wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3-6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 3 maal hoger bij de patiënten met een vertraagde transplantaatfunctie. Er kan een voorbijgaande toename van de vrije fractie en de concentratie van plasma-MPA voorkomen bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Dosisaanpassing van Myfenax lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliare schade, zoals primaire biliare cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 2 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren gelijk aan die welke werden gezien bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken

In een studie, uitgevoerd bij 18 vrouwen (die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten), werd mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatieanticonceptiva die ethinylestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed op de ovulatie-remmende werking van de orale anticonceptiva aangetoond. De serumspiegels van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron werden niet significant beïnvloed. De farmacokinetiek van orale anticonceptiva werd niet, op klinisch relevant niveau, beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerden in ongeveer 2 - 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{\max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3-2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{\max}) waargenomen bij harttransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag.

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* muis lymfoomtest en *in vivo* muis beenmerg micronucleustest) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkwijze, d.w.z. remming van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij 6 mg/kg/dag (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 mg/kg/dag (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diafragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze waarden is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.6).

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met mycofenolaatmofetil bij de rat, muis, hond en aap. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten. Gastro-intestinale verschijnselen werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis. Gastro-intestinale en renale verschijnselen samengaan met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling.) Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaatmofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

voorverstijfseld zetmeel (maïs)
povidon K-30
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat

Capsulewand

Kap

indigotine (E132)
titaniumdioxide (E171)
gelatine

Centraal deel

rood ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
titaniumdioxide (E171)
gelatine
zwarte inkt bevat: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol en kaliumhydroxide

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 100, 300 of 100 x 1 en multiverpakkingen met 300 (3 verpakkingen van 100) capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/001 (100 capsules)

EU/1/07/438/002 (300 capsules)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 capsules)

EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) capsules)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2008

Datum van laatste verlenging: 19 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tablet)

Matte paarsgekleurde, ovale filmomhulde tabletten, met de opdruk "M500" aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myfenax is geïndiceerd voor gebruik samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart en voortgezet te worden door een ter zake gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

De behandeling dient te worden begonnen binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis mycofenolaatmofetil is 600 mg/m² tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Tabletten dienen uitsluitend te worden voorgeschreven bij patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 1,5 m², met een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn; dit maakt het noodzakelijk relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar. Die zijn onvoldoende om een doseringsrichtlijn te geven en daarom wordt toepassing bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

De behandeling dient te worden begonnen binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

Intraveneus mycofenolaatmofetil dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal Myfenax te worden begonnen zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosering bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen

De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g te worden vermeden. Deze patiënten dienen ook zorgvuldig te worden geobserveerd. Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Ernstig verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

Behandeling tijdens afstotingsepisodes

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van Myfenax is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing van Myfenax na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van eerste of refractaire afstoting bij pediatrische transplantatiepatiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

4.3 Contra-indicaties

Myfenax mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheidsreacties op Myfenax zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).

Myfenax mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Behandeling met Myfenax mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasma's

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder Myfenax, 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 immunosuppressieve dan aan het gebruik van een specifiek middel. Beperkte blootstelling aan zonlicht en ultraviolet 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.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Myfenax, bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis B- of hepatitis C-activatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie PML). Gevallen van hepatitis door reactivatie van hepatitis B of hepatitis C zijn gemeld in patiënten die drager zijn en behandeld werden met immunosuppressiva. 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 gedaan van hypogammaglobulinemie geassocieerd met terugkerende infecties bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaatmofetil gebruiken en die terugkerende infecties ontwikkelen moeten hun serum-immunoglobulinewaarden laten bepalen. In het geval van een aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie moet passend medisch ingrijpen worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met het potente cytostatische effect dat mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan samenhangen met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de longen. Er zijn ook geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten die aanhoudende pulmonaire symptomen ontwikkelen, zoals hoest en dyspneu, worden onderzocht.

Bloed en immuunsysteem

Patiënten die met Myfenax behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan Myfenax zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die Myfenax krijgen toegediend, dient eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld te worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt (absoluut aantal neutrofielen $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), kan het aangewezen zijn de toediening van Myfenax te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) gemeld. Het mechanisme van mycofenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de Myfenax therapie. Wijzigingen in de Myfenax therapie 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 met Myfenax behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met Myfenax 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.

Gastro-intestinaal

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

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

Interacties

Voorzichtigheid is geboden wanneer bij een combinatietherapie die immunosuppressiva bevat die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bijv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Middelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA (bijv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels en de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen

bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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

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

Speciale populaties

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals bepaalde infecties (waaronder weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijk gastro-intestinale bloedingen en pulmonair oedeem, vergeleken met jongere personen (zie rubriek 4.8).

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 Myfenax 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 mycofenolaat. 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 Myfenax, 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.

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 vrouwen die zwanger kunnen worden 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.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Bij co-medicatie van mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovir-plasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (MPAG is toegenomen met 8%) waren minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Een verminderde blootstelling aan MPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides, en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, werden toegediend samen met mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaatmofetil -patiënten die PPI's gebruikten ten opzichte van mycofenolaatmofetil -patiënten die geen PPI's gebruikten, werden geen significante verschillen gezien. Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van deze bevinding naar alle antacida, omdat de reductie in de blootstelling aanzienlijk minder is wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine

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

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te worden gehouden met een toename in de MPA AUC van ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil kregen (zie ook rubriek 4.4). Omgekeerd moeten veranderingen in de blootstelling aan MPA worden verwacht wanneer patiënten worden overgezet van CsA naar een van de immunosuppressiva die niet met de enterohepatische cyclus van MPA interfereren.

Antibiotica die β -glucuronidase-producerende bacteriën in het darmkanaal elimineren (bijv. aminoglycoside-, cefalosporine-, fluoroquinolon- en penicilline-antibiotica) kunnen interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPAG/MPA, met een verminderde systemische blootstelling aan MPA tot gevolg. Informatie over de volgende antibiotica is beschikbaar:

Ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur

In de dagen onmiddellijk na de start van orale ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij voortzetting van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale blootstelling aan MPA. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een aanpassing van de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer mycofenolaatmofetil gelijktijdig werd gebruikt met norfloxacin dan wel metronidazol. Echter, de combinatie van norfloxacin en metronidazol verlaagde de blootstelling aan MPA met ongeveer 30% na een enkelvoudige dosis mycofenolaatmofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Er is geen invloed op de biologische beschikbaarheid van MPA waargenomen.

Geneesmiddelen die glucuronidering beïnvloeden (bijv. isavuconazol, telmisartan)

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de glucuronidering van MPA beïnvloeden kan de blootstelling aan MPA veranderen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met mycofenolaatmofetil toegediend worden.

Isavuconazol

Een verhoging van de blootstelling aan MPA ($AUC_{0-\infty}$) van 35% werd gezien bij gelijktijdig gebruik van isavuconazol.

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie MPA. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door de expressie van PPAR gamma (peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor gamma) te verhogen, wat vervolgens resulteert in een verhoogde uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische consequenties gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

Ganciclovir

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaatmofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaat (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan worden verwacht dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire uitscheidingsmechanismen) zal leiden tot een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir. Een wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van MPA wordt niet verwacht en aanpassing van de dosis van mycofenolaatmofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie Myfenax en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosis van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

De farmacodynamiek en de farmacokinetiek van orale anticonceptiva werden niet beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 5.2)

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot

70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de Myfenax dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{\max} en AUC_{0-12h} gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische consequenties (bijv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om Myfenax minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie mycofenolaatmofetil en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{\max} van MPA, de actieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, niet significant beïnvloed te worden door gelijktijdig gebruik van tacrolimus. Daarentegen was er een toename van ongeveer 20% in de AUC van tacrolimus gezien wanneer meervoudige doses mycofenolaatmofetil (1,5 g tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie echter niet te veranderen door mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.4).

Levend vaccin

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interactie

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaatmofetil bij apen is de AUC van MPAG 3-voudig verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet worden vermeden 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 Myfenax, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Myfenax 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 Myfenax moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een negatieve uitslag hebben van twee serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van een embryo aan mycofenolaat uit te sluiten.

Aanbevolen wordt om de tweede test 8 – 10 dagen na de eerste test uit te voeren. Indien het bij transplantaten afkomstig van overleden donoren niet mogelijk is om tussen twee testen een wachttijd van 8-10 dagen aan te houden voordat de behandeling start, moet onmiddellijk voor het starten van de behandeling een zwangerschapstest worden uitgevoerd, 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 45-49% van de zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, vergeleken met een gemelde incidentie van 12-33% 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% bij 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 mycofenolaat 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 choroïdplexuscyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

Mannen

De beperkte beschikbare 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 terecht komt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolzuur die bij vrouwen overgebracht zou kunnen worden zo laag is dat het waarschijnlijk geen effect zou hebben. In dieronderzoek is aangetoond dat mycofenolaat genotoxisch is bij iets hogere concentraties dan de therapeutische blootstellingen bij de mens, waardoor het risico van genotoxische effecten op spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiële risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Vruchtbaarheid

Mycofenolaatmofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot 20 mg/kg/dag. De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 2 - 3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en met 1,3 - 2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. In een onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten veroorzaakten orale doses van 4,5 mg/kg/dag misvormingen (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) in de eerste generatie nakomelingen in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. Er was geen duidelijk effect op vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren noch bij de volgende generatie.

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

Mycofenolaatmofetil heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Mycofenolaatmofetil kan slaperigheid, verwarring, duizeligheid, tremors of hypotensie veroorzaken en daarom moet patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diarree (tot 52,6%), leukopenie (tot 45,8%), bacteriële infecties (tot 39,9%) en braken (tot 39,1%) waren enkele van de meest voorkomende en/of meest ernstige bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van mycofenolaatmofetil in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 1. De corresponderende frequentie categorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, lever- en harttransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia (PRCA)</i>	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			
Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak	Vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Dysgeusie	Soms	Soms	Vaak
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	Soms	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Bronchiëctasie	Soms	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Longfibrose	Zeer zelden	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oesofagitis	Vaak	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms	Vaak
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak	Soms
Stomatitis	Vaak	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen			
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms	Zeer vaak
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak	Soms
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

Bijwerkingen	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hernia	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Soms	Soms	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaatmofetil, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergelijken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Infecties

Alle patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, hebben een verhoogd risico op bacteriële, virale en schimmelinfecties (waarvan sommige een fatale afloop kunnen hebben), waaronder infecties veroorzaakt door opportunistische agentia en reactivatie van latente virussen. Het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting (zie rubriek 4.4). De meest ernstige infecties waren sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infecties. In vergelijkende klinische studies bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaatmofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, cytomegalovirus (CMV)-viremie/syndroom en herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Cytopeniën, waaronder leukopenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie, zijn bekende risico's geassocieerd met mycofenolaatmofetil en kunnen leiden tot of bijdragen aan het ontstaan van infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4). Agranulocytose en neutropenie zijn gemeld, daarom wordt het aangeraden om patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen, regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van morfologisch afwijkende neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, zijn waargenomen bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld. Deze veranderingen werden niet in verband gebracht met een verstoorde neutrofielenfunctie. Deze veranderingen suggereren mogelijk een “*left shift*” (linksverschuiving) in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken, die abusievelijk geïnterpreteerd kan worden als een teken van infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen.

Maagdarmstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmstelselaandoeningen waren zweren en bloedingen, welke bekende risico's zijn die geassocieerd worden met mycofenolaatmofetil. Mond-, slokdarm-, maag-, duodenale en intestinale zweren, vaak verergerd door bloedingen, alsmede hematemese, melena en gastritis en colitis gepaard gaande met bloedingen werden vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. De meest voorkomende maagdarmstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken. Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaatmofetilgerelateerde diarree liet op zichzelf staande gevallen van intestinale villusatrofie zien (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, zijn gemeld.

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode

Gevallen 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 mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en longfibrose bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen geweest van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werd zeer vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. Skeletspierpijn, zoals myalgie, en nek- en rugpijn werden ook zeer vaak gemeld.

De novo purine synthesis 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.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de

frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrische populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen op bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die Myfenax krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen op bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale bloedingen en longoedeem.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. Bij veel van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met Myfenax onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te worden (zie rubriek 4.4).

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycofenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van mycofenolzuur (MPA). MPA is een selectieve, niet competitieve en reversibele remmer van IMPDH 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 celtypen gebruik kunnen maken van de “*salvage*”-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

Bovenop het remmen van IMPDH met als gevolg deprivatie van lymfocyten, heeft MPA ook invloed op cellulaire *checkpoints* die verantwoordelijk zijn voor de metabolische programmering van lymfocyten. Het is, met gebruik van humane CD4+ T-cellen, aangetoond dat door MPA transcriptieactiviteiten in lymfocyten verschuiven van een proliferatieve staat naar katabole processen die relevant zijn voor metabolisme en overleving en leiden tot een anergische staat van T-cellen, waarbij de cellen niet meer reageren op hun specifieke antigenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Het gelijktijdig toedienen van colestyramine (4 g driemaal per dag) gaat samen met een reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40%, wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine. In de vroege post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de C_{max} ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie

MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) tot het inactieve fenolglucuronide van MPA (MPAG). *In vivo* wordt MPAG terug omgezet naar vrij MPA via enterohepatische recirculatie. Er wordt ook een minder belangrijk acylglucuronide (AcMPAG) gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en is mogelijk verantwoordelijk voor sommige van de bijwerkingen van mycofenolaatmofetil (diarree, leukopenie).

Eliminatie

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

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop van het middel te beïnvloeden, verminderen galzuursequestranten zoals colestyramine de AUC van MPA (zie rubriek 4.9).

De eliminatie van MPA is afhankelijk van verschillende transporters. Organische aniontransporterende polypeptides (OATP's) en "*multidrug resistance-associated protein 2*" (MRP2) spelen een rol in de eliminatie van MPA; isovormen van OATP, MRP2 en "*breast cancer resistance protein*" (BCRP) zijn transporters die in verband worden gebracht met de uitscheiding van de glucuronides in de gal. "*Multidrug resistance protein 1*" (MDR1) kan MPA ook transporteren, maar de bijdrage hiervan lijkt zich te beperken tot het absorptieproces. In de nier gaan MPA en de metabolieten ervan mogelijk een interactie aan met renale organische aniontransporters.

De enterohepatische kringloop maakt het moeilijk de dispositie parameters van MPA nauwkeurig te bepalen; alleen schijnbare waarden kunnen worden bepaald. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunaandoeningen werden klaringswaarden van, bij benadering, respectievelijk 10,6 l/u en 8,27 l/u gezien, met een halfwaardetijd van 17 u. Bij patiënten met een transplantatie waren de

gemiddelde klaringswaarden hoger (bereik 11,9 - 34,9 l/u) en de halfwaardetijden korter (5 - 11 u), met kleine verschillen tussen patiënten met nier-, lever- of harttransplantaties. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters, afhankelijk van het soort comedicaatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waardoor verminderde blootstelling wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3-6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} was echter 2 - 3 maal hoger bij de patiënten met een vertraagde transplantaatfunctie. Er kan een voorbijgaande toename van de vrije fractie en de concentratie van plasma-MPA voorkomen bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Dosisaanpassing van Myfenax lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de leverparenchymziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 kinderen (van 2 tot 18 jaar) die een niertransplantatie hadden ondergaan en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren gelijk aan die welke werden gezien bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken

In een studie, uitgevoerd bij 18 vrouwen (die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten), werd mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatieanticonceptiva die ethinylestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed op de ovulatie-remmende werking van de orale anticonceptiva aangetoond. De serumspiegels van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron werden niet significant beïnvloed. De

farmacokinetiek van orale anticonceptiva werd niet, op klinisch relevant niveau, beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerden in ongeveer 2 - 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3-2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{max}) waargenomen bij harttransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag.

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* muis lymfoomtest en *in vivo* muis beenmerg micronucleustest) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkwijze, d.w.z. remming van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij 6 mg/kg/dag (inclusief anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 mg/kg/dag (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diafragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze waarden is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.6).

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met mycofenolaatmofetil bij de rat, muis, hond en aap. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten. Gastro-intestinale verschijnselen werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis. Gastro-intestinale en renale verschijnselen samengaan met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling.) Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaatmofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

microkristallijne cellulose
povidon K-30
magnesiumstearaat
croscarmelloseatrium

Filmomhulling

hypromellose (HPMC 2910)
titaniumdioxide (E 171)
macrogol (PEG 400)
talk
indigotine (E132)
ijzeroxide zwart (E172)
ijzeroxide rood (E172)

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 50, 100, 150, 50 x 1 of 100 x 1 en multiverpakkingen met 150 (3 verpakkingen van 50) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/003 (50 tabletten)
EU/1/07/438/004 (150 tabletten)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletten)
EU/1/07/438/007 (100 tabletten)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletten)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2008
Datum van laatste verlenging: 19 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polen

Pharmacemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma en een vragenlijst om zwangerschappen op te volgen, waaronder het communicatiemedium, verspreidingswijze en andere aspecten van het programma moeten afstemmen met de Nationale Bevoegde Instantie.

Het voorlichtingsprogramma heeft als doel te zorgen dat zowel beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg als patiënten zich bewust zijn van de teratogeniteit en mutageniteit, de noodzaak van het uitvoeren van zwangerschapstesten vóór aanvang van de behandeling met Myfenax, de vereisten

rondom anticonceptie voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten en dat zij weten wat te doen in het geval van een zwangerschap tijdens de behandeling met Myfenax.

De vergunninghouder zal zorg dragen dat, in elke lidstaat waarin Myfenax op de markt gebracht wordt, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, van wie verwacht wordt dat zij Myfenax zullen voorschrijven, verspreiden of gebruiken, voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

- Voorlichtingsmateriaal voor de arts
- Informatiepakket voor de patiënt

Het voorlichtingsmateriaal voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet het volgende bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken (SmPC)
- Richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het informatiepakket voor de patiënt moet het volgende bevatten:

- De bijsluiter
- Richtlijn voor patiënten

De voorlichtingsmaterialen zullen de volgende kernelementen bevatten:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten zullen voorzien worden van afzonderlijke richtlijnen. Voor patiënten zal de bewoording op gepaste wijze worden opgedeeld voor mannen en vrouwen. De volgende onderwerpen moeten behandeld worden in deze richtlijnen:

- Er zal een introductie in elke richtlijn worden opgenomen waarin de lezer wordt geïnformeerd dat het doel van de richtlijn is om foetale blootstelling te voorkomen en hoe het risico op congenitale misvormingen en miskramen geassocieerd met mycofenolaatmofetil geminimaliseerd kan worden. Er zal uitgelegd worden dat hoewel de richtlijn erg belangrijk is, het niet de volledige informatie over mycofenolaatmofetil bevat en dat de SmPC (voor beroepsbeoefenaren) en de bijsluiter (voor patiënten) die bij het geneesmiddel geleverd worden ook aandachtig gelezen moeten worden.
- Achtergrondinformatie over de teratogeniteit en mutageniteit van mycofenolaatmofetil in mensen. Deze rubriek zal belangrijke achtergrondinformatie verstrekken over de teratogeniteit en mutageniteit van mycofenolaatmofetil. Er zullen details gegeven worden over de aard en de mate van het risico, in lijn met de informatie die ook in de SmPC gegeven wordt. De informatie die in deze rubriek wordt gegeven zal een goed begrip van het risico bewerkstelligen en een onderbouwing geven voor de te volgen zwangerschapspreventiemaatregelen. In de richtlijn zal ook opgenomen worden dat patiënten dit geneesmiddel niet aan iemand anders moeten geven.
- Begeleiding van patiënten: Deze rubriek zal het belang van een gedegen, informatieve en voortdurende dialoog over de risico's van zwangerschap geassocieerd met mycofenolaatmofetil en de relevante minimalisatiestrategieën, waaronder alternatieve behandelopties indien van toepassing, tussen de patiënt en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg benadrukken. De noodzaak om een zwangerschap te plannen zal worden benadrukt.
- De noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen: Anticonceptiemaatregelen die genomen moeten worden door patiënten die vruchtbaar zijn, vóór, tijdens en na behandeling met mycofenolaatmofetil. Anticonceptiemaatregelen die genomen moeten worden door seksueel actieve mannelijke patiënten (waaronder mannen die een vasectomie hebben ondergaan) en vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, zullen worden uitgelegd. De noodzaak voor anticonceptie vóór, tijdens en na behandeling met mycofenolaatmofetil, waaronder details over de periode waarin het gebruik van anticonceptie voortgezet moet worden na het stoppen van de behandeling, zullen duidelijk worden weergegeven.

In aanvulling hierop zal de bewoording met betrekking tot vrouwen uitleg geven over de vereisten van zwangerschapstesten voor en tijdens de behandeling met mycofenolaatmofetil; waaronder het advies om twee negatieve zwangerschapstestresultaten te hebben vóór aanvang van de behandeling en het belang van het moment waarop deze zwangerschapstesten worden uitgevoerd. Het belang van navolgende zwangerschapstesten zal ook worden uitgelegd.

Advies dat patiënten geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling of tot ten minste 6 weken na het staken van de behandeling met mycofenolaat. Daarnaast mogen mannen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na staken van de behandeling met mycofenolaat.

Advies over welke actie genomen moet worden als een zwangerschap optreedt of wordt vermoed tijdens of kort na behandeling met mycofenolaatmofetil. Patiënten zullen worden geïnformeerd dat zij niet moeten stoppen met het gebruik van mycofenolaatmofetil, maar onmiddellijk hun arts moeten informeren. Er zal uitgelegd worden dat de juiste te volgen actie, die gebaseerd is op de individuele verhouding tussen voordeel en risico, per geval zal worden bepaald door een dialoog tussen de behandelend arts en de patiënt.

In aanvulling hierop zal een vragenlijst om zwangerschappen op te volgen moeten worden afgestemd met de nationale bevoegde instanties, voor het uitvragen van details over de blootstelling tijdens de zwangerschap, waaronder moment en dosis; duur van de behandeling, vóór en tijdens de zwangerschap; gebruik van andere geneesmiddelen; bekende teratogene risico's en alle details over congenitale misvormingen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS PATIËNTENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 capsules
300 capsules
100 x 1 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Myfenax capsules voorzichtig behandelen.
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/001 (100 capsules)
EU/1/07/438/002 (300 capsules)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 250 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 300 (3 verpakkingen van 100) capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Myfenax capsules voorzichtig behandelen.
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/009 300 capsules (3 verpakkingen van 100)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 250 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS OF MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 capsules
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Myfenax capsules voorzichtig behandelen.
De capsules niet openmaken of verpulveren
Adem de poeder niet in en vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 250 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 250 mg harde capsules
mycofenolaatmofetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS PATIËNTENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 tabletten
100 tabletten
150 tabletten
50 x 1 tabletten
100 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Behandel Myfenax filmomhulde tabletten voorzichtig
De tabletten niet fijnmaken

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/003 (50 tabletten)
EU/1/07/438/004 (150 tabletten)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletten)
EU/1/07/438/007 (100 tabletten)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
OMDOOS MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 150 (3 verpakkingen van 50) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Behandel Myfenax filmomhulde tabletten voorzichtig
De tabletten niet fijnmaken

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/010 150 tabletten (3 verpakkingen van 50)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Behandel Myfenax filmomhulde tabletten voorzichtig
De tabletten niet fijnmaken

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/07/438/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten
mycofenolaatmofetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Myfenax 250 mg harde capsules mycofenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Myfenax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Myfenax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Myfenax behoort tot de groep van geneesmiddelen die bekend staan als immunosuppressieve middelen.

De werkzame stof in dit geneesmiddel is mycofenolaatmofetil.

Myfenax wordt gebruikt ter voorkoming van afstoting van een getransplanteerde nier, hart of lever door uw lichaam. Myfenax wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt, die eenzelfde functie hebben (bijvoorbeeld ciclosporine en corticosteroiden).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycofenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptieadvies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycofenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies.

Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycofenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u Myfenax voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycofenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.
- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding”).
- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Myfenax gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- bij elke aanwijzing voor een infectie (bijv. koorts, keelpijn), onverwachte blauwe plekken en/of bloedingen
- indien u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, bijv. maagzweren
- indien u van plan bent zwanger te worden, of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner Myfenax gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom.

Myfenax onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Daarom dient u blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (UV)-licht te beperken door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met Myfenax en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met Myfenax en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Kinderen en jongeren

Myfenax wordt gebruikt bij kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar) ter voorkoming van afstoting bij een niertransplantatie.

Myfenax dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar) bij hart- of levertransplantatie.

Myfenax dient in het geheel niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Mycofenolaatmofetil Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als het antwoord op één van de volgende vragen “ja” is, raadpleeg dan uw arts voordat u Myfenax inneemt:

- Gebruikt u een geneesmiddel dat een van de volgende stoffen bevat:
 - o azathioprine of andere stoffen die het afweermechanisme van het lichaam remmen (die soms ook na een transplantatie worden gegeven),
 - o colestyramine (wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een te hoog cholesterolgehalte in het bloed),
 - o rifampicine (antibioticum),
 - o maagzuurremmers of protonpompremmers (gebruikt om zuurproblemen in de maag, zoals indigestie, te behandelen),
 - o fosfaatbinders (gebruikt bij patiënten met chronisch nierfalen om de absorptie van fosfaat te verminderen),
 - o antibiotica (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen),
 - o isavuconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen),
 - o telmisartan (gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen)
 - o of een ander geneesmiddel (ook geneesmiddelen die niet door een arts zijn voorgeschreven) zonder dat dit bij uw behandelend arts bekend is?

- Moet u een vaccinatie krijgen (met levend vaccin)? De arts vertelt u wat voor u geschikt is.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die Myfenax gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met Myfenax. Dit geldt:

- voordat u Myfenax begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met Myfenax
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van Myfenax.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:

- U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
- Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöforectomie).
- Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
- Uw eierstokken werken niet meer (premaatur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
- U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
- U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die Myfenax gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met Myfenax.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, overleg dan met uw arts over de mogelijke risico's en alternatieve behandelingen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden
- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycofenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen, maar u moet Myfenax wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycofenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23-27%) bij het ongeboren kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld, zijn onder andere afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm (de verbinding tussen de keel en de maag), de nieren en het centraal

zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptieadvies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik Myfenax niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Myfenax heeft een matige invloed op de rijvaardigheid of het gebruiken van gereedschap of machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich beter voelt.

Myfenax bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw behandeling dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die gespecialiseerd is in transplantaties.

De gebruikelijke dosering is:

Niertransplantatie

Volwassenen

De eerste dosis zal binnen 72 uur na de transplantatie worden toegediend. De aanbevolen dagelijkse dosis is 8 capsules (2 gram van het werkzame bestanddeel) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 4 capsules inneemt en 's avonds 4 capsules.

Kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar)

De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind. Uw arts zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van het lichaamsoppervlak (lengte en gewicht). De aanbevolen dosering is tweemaal daags 600 mg/m².

Harttransplantatie

Volwassenen

De eerste dosis zal binnen 5 dagen na de transplantatie worden toegediend. De aanbevolen dagelijkse dosis is 12 capsules (3 gram van de werkzame stof) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 6 capsules inneemt en 's avonds 6 capsules.

Kinderen

Er is geen informatie over het gebruik van Myfenax bij kinderen die een harttransplantatie hebben gehad.

Levertransplantatie

Volwassenen

De eerste orale dosis Myfenax zal u op zijn vroegst 4 dagen na de transplantatie worden toegediend en als u in staat bent de orale medicatie in te nemen. De aanbevolen dagelijkse dosis is 12 capsules (3 gram van de werkzame stof) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 6 capsules inneemt en 's avonds 6 capsules.

Kinderen

Er is geen informatie over het gebruik van Myfenax bij kinderen die een levertransplantatie hebben gehad.

De wijze van innemen

Neem de capsules in hun geheel in met een glas water. U kunt ze met of zonder voedsel innemen. Maak ze niet open en neem geen capsule in die is opengebarsten of gespleten. Vermijd contact met poeder dat uit een beschadigde capsule is gekomen. Als een capsule per ongeluk openbreekt, was dan het poeder van uw huid af met water en zeep. Als er poeder in uw ogen of in uw mond terecht komt, spoel dan grondig met een ruime hoeveelheid schoon kraanwater.

De behandeling zal voortgezet worden zolang als het nodig is om uw afweermechanisme te onderdrukken om afstoting van het getransplanteerde orgaan te voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Het is belangrijk dat u niet teveel capsules inneemt. Als u meer capsules hebt ingenomen dan voorgeschreven is of als u denkt dat een kind een capsule heeft ingeslikt, dient u de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van het ziekenhuis of uw arts te raadplegen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u een keer vergeten heeft uw geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt en ga gewoon door met innemen op de normale tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met inname van dit middel

Stop niet met het innemen van Myfenax omdat u zich beter voelt. Het is belangrijk dat u het geneesmiddel zo lang blijft gebruiken als uw arts u heeft aangegeven. Het stoppen van de behandeling met Myfenax kan de kans op afstoting van het getransplanteerde orgaan verhogen. Stop niet met innemen van het geneesmiddel tenzij dat moet van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk met spoed een medische behandeling nodig:

- u heeft tekenen van infectie, zoals koorts of keelpijn
- u heeft onverwachte blauwe plekken of bloedingen
- u heeft huiduitslag, zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel met een bemoeilijkte ademhaling – u heeft misschien een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem)

- u heeft zwarte ontlasting of bloed in de ontlasting of, als u overgeeft, bevat het braaksel bloed of donkere deeltjes die eruitzien als koffieprut. Dit kunnen tekenen zijn van een maag- of darmbloeding.

De frequentie van bepaalde bijwerkingen is afhankelijk van het getransplanteerde orgaan, dat wil zeggen dat bepaalde bijwerkingen vaker of minder vaak kunnen voorkomen, afhankelijk van of dit geneesmiddel wordt gebruikt om te verhinderen dat uw lichaam een getransplanteerd hart of een getransplanteerde nier afstoot. Voor de duidelijkheid wordt elke bijwerking altijd vermeld onder de hoogste frequentie waarin deze optreedt.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- bacteriële, virale en/of schimmelinfecties
- ernstige infectie die het hele lichaam kan aantasten
- daling van het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes of rode bloedcellen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op infecties, blauwe plekken, bloeding, ademnood en zwakte
- bloeding onder de huid
- stijging van het aantal witte bloedcellen
- te veel zuur in het lichaam
- hoog gehalte cholesterol en/of lipiden in het bloed
- hoog gehalte suiker in het bloed
- hoog gehalte kalium in het bloed, laag gehalte kalium, magnesium, calcium en/of fosfaat in het bloed
- hoog gehalte urinezuur in het bloed, jicht
- rusteloosheid, abnormale gedachten, waarneming en bewustzijnsniveaus, depressie, angstig voelen, moeilijk slapen
- verhoogde spierspanning, trillen, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, tintelingen, prikkeling of gevoelloosheid
- snellere hartslag
- lage/hoge bloeddruk, verwijding van bloedvaten
- vochtophoping in de longen, kortademigheid, hoesten
- opgeblazen gevoel in de buik
- braken, maagpijn, diarree, misselijkheid
- verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), winderigheid (flatulentie)
- verminderde eetlust
- veranderingen in verschillende laboratoriumwaarden
- leverontsteking, gele verkleuring van de huid en van het oogwit
- huidgroei, huiduitslag, acne
- spierzwakte
- gewrichtspijn
- nierproblemen
- bloed in de urine
- koorts, het koud hebben, pijn, zich zwak voelen
- vocht vasthouden in het lichaam
- deel van een inwendig orgaan of weefsel dat door een zwakke plek in de buikspieren uitpuilt
- spierpijn, nek- en rugpijn

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- huidkanker, niet-kwaadaardige huidgroei
- abnormale en overmatige weefselgroei
- daling van de aantallen van alle bloedcellen
- goedaardige vergroting van de lymfeklieren, veranderingen van de huid door ontstekingen (pseudolymfoom)
- verminderd gewicht
- abnormaal denken
- epileptische aanval (insult)

- verandering van de smaakzin
- bloedstolsel dat zich in een ader vormt
- ontsteking van het weefsel dat tegen de binnenkant van de buikwand en om de meeste buikorganen heen ligt
- darmverstopping
- ontsteking van de dikke darm met als gevolg buikpijn of diarree (soms veroorzaakt door cytomegalovirus), zweren van de mond en/of maag en/of twaalfvingerige darm, ontsteking van de maag, slokdarm en/of mond en lippen
- oprispingen
- haaruitval
- zich niet lekker voelen
- overgroeiing van het tandvlees
- ontsteking van de alveesklier, met als gevolg hevige pijn in de buik en de rug.

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- protozoaire infecties
- woekering van lymfatisch weefsel, waaronder kwaadaardige tumoren
- onvoldoende vorming van rode bloedcellen
- ernstige beenmergziekte
- ophoping van lymfe in het lichaam
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- daling van de hoeveelheid antistoffen in het bloed
- ernstige daling van het aantal van bepaalde witte bloedcellen (mogelijke symptomen zijn koorts, zere keel, vaak optredende infecties) (agranulocytose)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- veranderingen van de binnenwand van de dunne darm (intestinale villusatrofie)
- ernstige ontsteking van de membraan die om de hersenen en het ruggenmerg heen ligt
- ernstige ontsteking van het hart en de hartkleppen
- bacteriële infecties die doorgaans leiden tot een ernstige longaandoening (tuberculose, atypische mycobacteriële infectie)
- ernstige nierziekte (BK-virus-geassocieerde nefropathie)
- ernstige ziekte van het centrale zenuwstelsel (JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie)
- daling van het aantal van bepaalde witte bloedcellen (neutropenie)
- verandering van de vorm van bepaalde witte bloedcellen

Stop niet met het innemen van het geneesmiddel voordat u dit met uw arts heeft besproken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mycofenolaatmofetil.
Elke capsule bevat 250 mg mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Capsule-inhoud
voorverstijfseld maïszetmeel
povidon K-30
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat
 - Capsulewand
Kap
indigotine (E132)
titaniumdioxide (E171)
gelatine
 - Centraal deel*
rood ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
titaniumdioxide (E171)
gelatine
zwarte inkt bevat: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol en kaliumhydroxide

Hoe ziet Myfenax eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Harde capsules

Centraal deel: caramel gekleurd met het opschrift '250' in zwarte inkt.

Kap: lichtblauw gekleurd met het opschrift 'M' in zwarte inkt.

Myfenax 250 mg harde capsules zijn beschikbaar in PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen met 100, 300 of 100 x 1 capsules en in multiverpakkingen met 300 (3 verpakkingen van 100) capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikanten

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polen

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten mycofenolaatmofetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Myfenax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Myfenax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Myfenax behoort tot de groep van geneesmiddelen die bekend staan als immunosuppressieve middelen.

De werkzame stof in dit geneesmiddel is mycofenolaatmofetil.

Myfenax wordt gebruikt ter voorkoming van afstoting van een getransplanteerde nier, hart of lever door uw lichaam. Myfenax wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt, die eenzelfde functie hebben (bijvoorbeeld ciclosporine en corticosteroiden).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WAARSCHUWING

Mycofenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptieadvies van uw arts opvolgen.

Uw arts zal met u praten en zal u geschreven informatie overhandigen, voornamelijk over de effecten van mycofenolaat op het ongeboren kind. Lees de informatie aandachtig door en volg de instructies.

Als u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycofenolaat gaat gebruiken. Zie ook de aanvullende informatie in deze rubriek onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding”.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw die zwanger zou kunnen zijn en u heeft geen negatieve uitslag van een zwangerschapstest gekregen voordat u Myfenax voor het eerst kreeg voorgeschreven; mycofenolaat kan namelijk aangeboren afwijkingen en miskramen veroorzaken.
- U bent zwanger of van plan om zwanger te worden, of u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.
- U gebruikt geen effectieve anticonceptie (zie “Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding”).
- U geeft borstvoeding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Myfenax gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem meteen contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel:

- als u ouder bent dan 65 jaar. U heeft dan mogelijk een hoger risico op het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals virusinfecties, maag-darmbloedingen en longoedeem, in vergelijking met jongere patiënten
- bij elke aanwijzing voor een infectie (bijv. koorts, keelpijn), onverwachte blauwe plekken en/of bloedingen
- indien u ooit problemen heeft gehad met uw spijsvertering, bijv. maagzweren
- indien u van plan bent zwanger te worden, of als u zwanger wordt terwijl u of uw partner Myfenax gebruikt
- als u een erfelijk enzymtekort heeft, zoals het Lesch-Nyhan-syndroom en Kelley-Seegmiller-syndroom.

Myfenax onderdrukt het afweermechanisme van het lichaam. Daardoor is er een verhoogd risico op huidkanker. Daarom dient u blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (UV)-licht te beperken door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met Myfenax en tot ten minste 6 weken na het stoppen van de behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met Myfenax en tot ten minste 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Kinderen en jongeren

Myfenax wordt gebruikt bij kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar) ter voorkoming van afstoting bij een niertransplantatie.

Myfenax dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar) bij hart- of levertransplantatie.

Myfenax dient in het geheel niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar omdat op basis van de beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze leeftijdsgroep geen dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Mycophenolaatmofetil Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als het antwoord op één van de volgende vragen “ja” is, raadpleeg dan uw arts voordat u Myfenax inneemt:

- gebruikt u een geneesmiddel dat een van de volgende stoffen bevat:
 - o azathioprine of andere stoffen die het afweermechanisme van het lichaam remmen (die soms ook na een transplantatie worden gegeven),
 - o colestyramine (wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een te hoog cholesterolgehalte in het bloed),
 - o rifampicine (antibioticum),
 - o maagzuurremmers of protonpompremmers (gebruikt om zuurproblemen in de maag, zoals indigestie, te behandelen),
 - o fosfaatbinders (gebruikt bij patiënten met chronisch nierfalen om de absorptie van fosfaat te verminderen),
 - o antibiotica (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen),
 - o isavuconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen),
 - o telmisartan (gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen)
 - o of een ander geneesmiddel (ook geneesmiddelen die niet door een arts zijn voorgeschreven) zonder dat dit bij uw behandelend arts bekend is?

- Moet u een vaccinatie krijgen (met levend vaccin)? De arts vertelt u wat voor u geschikt is.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die Myfenax gebruiken

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken samen met Myfenax. Dit geldt:

- voordat u Myfenax begint te gebruiken
- tijdens de gehele behandeling met Myfenax
- gedurende 6 weken nadat u bent gestopt met het gebruik van Myfenax.

Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethode voor u is. Dit hangt af van uw persoonlijke situatie. Twee vormen van anticonceptie heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een onbedoelde zwangerschap verkleint. **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u denkt dat uw anticonceptiemethode misschien niet effectief is geweest of als u vergeten bent de Pil in te nemen.**

U kunt niet zwanger worden als een van het onderstaande op u van toepassing is:

- U bent een vrouw die niet zwanger kan worden als een van de onderstaande punten op u van toepassing is:
 - U heeft de overgang al gehad, d.w.z. u bent minimaal 50 jaar oud en uw laatste menstruatie was meer dan een jaar geleden (als uw menstruatie gestopt is omdat u behandeld bent tegen kanker, dan is er nog steeds een kans dat u zwanger kunt worden).
 - Uw eileiders en beide eierstokken zijn chirurgisch verwijderd (bilaterale salpingo-oöforectomie).
 - Uw baarmoeder is chirurgisch verwijderd (hysterectomie).
 - Uw eierstokken werken niet meer (premaatur ovariumfalen, wat is bevestigd door een gynaecoloog).
 - U bent geboren met een van de volgende zeldzame aandoeningen die zwangerschap onmogelijk maken: het XY genotype, het syndroom van Turner, ontbreken van de baarmoeder.
 - U bent een kind of tiener die nog niet menstrueert.

Anticonceptie bij mannen die Myfenax gebruiken

Beschikbare gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien als de vader mycofenolaat gebruikt, maar een risico kan niet helemaal uitgesloten worden. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen dat u of uw vrouwelijke partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens uw behandeling en gedurende 90 dagen nadat u gestopt bent met Myfenax.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, overleg dan met uw arts over de mogelijke risico's en alternatieve behandelingen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's zijn van een zwangerschap en welke andere geneesmiddelen u kunt gebruiken om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten in het geval dat:

- u van plan bent zwanger te worden
- u een menstruatie gemist heeft, u denkt dat u een menstruatie gemist heeft, u een ongewone menstruatie heeft of u vermoedt dat u zwanger bent
- u seks heeft zonder effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken.

Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met mycofenolaat, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen, maar u moet Myfenax wel blijven gebruiken totdat u hem of haar ziet.

Zwangerschap

Mycofenolaat leidt tot een zeer hoog aantal miskramen (50%) en ernstige aangeboren afwijkingen (23-27%) bij het ongeboren kind. Aangeboren afwijkingen die zijn gemeld, zijn onder andere

afwijkingen van de oren, de ogen, het gezicht (hazenlip, gespleten verhemelte), de ontwikkeling van de vingers, het hart, de slokdarm (de verbinding tussen de keel en de maag), de nieren en het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld een open rug (waarbij de botten van de wervelkolom niet goed ontwikkeld zijn)). Uw baby zou een of meer van deze afwijkingen kunnen krijgen.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben voordat u begint met de behandeling en u moet het anticonceptieadvies van uw arts opvolgen. Uw arts kan om meer dan één test vragen om zeker te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik Myfenax niet als u borstvoeding geeft. Er kan namelijk een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de moedermelk terecht komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Myfenax heeft een matige invloed op de rijvaardigheid of het gebruiken van gereedschap of machines. Als u zich slaperig voelt, een verdoofd gevoel heeft of zich verward voelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Ga niet rijden en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich beter voelt.

Myfenax bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw behandeling dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die gespecialiseerd is in transplantaties.

De gebruikelijke dosering is:

Niertransplantatie

Volwassenen

De eerste dosis zal binnen 72 uur na de transplantatie worden toegediend. De aanbevolen dagelijkse dosis is 4 tabletten (2 gram van het werkzame bestanddeel) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 2 tabletten inneemt en 's avonds 2 tabletten.

Kinderen en jongeren (2 tot 18 jaar)

De toe te dienen dosis is afhankelijk van de grootte van het kind. Uw arts zal de meest geschikte dosis bepalen op basis van het lichaamsoppervlak (lengte en gewicht). De aanbevolen dosering is tweemaal daags 600 mg/m².

Harttransplantatie

Volwassenen

De eerste dosis zal binnen 5 dagen na de transplantatie worden toegediend. De aanbevolen dagelijkse dosis is 6 tabletten (3 gram van de werkzame stof) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 3 tabletten inneemt en 's avonds 3 tabletten.

Kinderen

Er is geen informatie over het gebruik van Myfenax bij kinderen die een harttransplantatie hebben gehad.

Levertransplantatie

Volwassenen:

De eerste orale dosis Myfenax zal u op zijn vroegst 4 dagen na de transplantatie worden toegediend en als u in staat bent de orale medicatie in te nemen. De aanbevolen dagelijkse dosis is 6 tabletten (3 gram van de werkzame stof) verdeeld over twee doses per dag. Dit betekent dat u 's ochtends 3 tabletten inneemt en 's avonds 3 tabletten.

Kinderen

Er is geen informatie over het gebruik van Myfenax bij kinderen die een levertransplantatie hebben gehad.

De wijze van innemen

Neem de tabletten in hun geheel in met een glas water. U kunt ze met of zonder voedsel innemen. Breek de tabletten niet en maak ze niet fijn.

De behandeling zal voortgezet worden zolang als het nodig is om uw afweermechanisme te onderdrukken om afstoting van het getransplanteerde orgaan te voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Het is belangrijk dat u niet teveel tabletten inneemt. Als u meer tabletten hebt ingenomen dan voorgeschreven is of als u denkt dat een kind een tablet heeft ingeslikt, dient u de dichtstbijzijnde Spoedeisende Hulp van het ziekenhuis of uw arts te raadplegen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u een keer vergeten heeft uw geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt en ga gewoon door met innemen op de normale tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Myfenax omdat u zich beter voelt. Het is belangrijk dat u het geneesmiddel zo lang blijft gebruiken als uw arts u heeft verteld. Het stoppen van de behandeling met Myfenax kan de kans op afstoting van het getransplanteerde orgaan verhogen. Stop niet met innemen van het geneesmiddel tenzij dat moet van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk met spoed een medische behandeling nodig:

- u heeft tekenen van infectie, zoals koorts of keelpijn
- u heeft onverwachte blauwe plekken of bloedingen
- u heeft huiduitslag, zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel met een bemoeilijkte ademhaling – u heeft misschien een ernstige allergische reactie op het geneesmiddel (zoals anafylaxie, angio-oedeem)
- u heeft zwarte ontlasting of bloed in de ontlasting of, als u overgeeft, bevat het braaksel bloed of donkere deeltjes die eruitzien als koffieprut. Dit kunnen tekenen zijn van een maag- of darmbloeding.

De frequentie van bepaalde bijwerkingen is afhankelijk van het getransplanteerde orgaan, dat wil zeggen dat bepaalde bijwerkingen vaker of minder vaak kunnen voorkomen, afhankelijk van of dit

geneesmiddel wordt gebruikt om te verhinderen dat uw lichaam een getransplanteerd hart of een getransplanteerde nier afstoot. Voor de duidelijkheid wordt elke bijwerking altijd vermeld onder de hoogste frequentie waarin deze optreedt.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- bacteriële, virale en/of schimmelinfecties
- ernstige infectie die het hele lichaam kan aantasten
- daling van het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes of rode bloedcellen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op infecties, blauwe plekken, bloeding, ademnood en zwakte
- bloeding onder de huid
- stijging van het aantal witte bloedcellen
- te veel zuur in het lichaam
- hoog gehalte cholesterol en/of lipiden in het bloed
- hoog gehalte suiker in het bloed
- hoog gehalte kalium in het bloed, laag gehalte kalium, magnesium, calcium en/of fosfaat in het bloed
- hoog gehalte urinezuur in het bloed, jicht
- rusteloosheid, abnormale gedachten, waarneming en bewustzijnsniveaus, depressie, angstig voelen, moeilijk slapen
- verhoogde spierspanning, trillen, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, tintelingen, prikkeling of gevoelloosheid
- snellere hartslag
- lage/hoge bloeddruk, verwijding van bloedvaten
- vochtophoping in de longen, kortademigheid, hoesten
- opgeblazen gevoel in de buik
- braken, maagpijn, diarree, misselijkheid
- verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), winderigheid (flatulentie)
- verminderde eetlust
- veranderingen in verschillende laboratoriumwaarden
- leverontsteking, gele verkleuring van de huid en van het oogwit
- huidgroei, huiduitslag, acne
- spierzwakte
- gewrichtspijn
- nierproblemen
- bloed in de urine
- koorts, het koud hebben, pijn, zich zwak voelen
- vocht vasthouden in het lichaam
- deel van een inwendig orgaan of weefsel dat door een zwakke plek in de buikspieren uitpuilt
- spierpijn, nek- en rugpijn

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- huidkanker, niet-kwaadaardige huidgroei
- abnormale en overmatige weefselgroei
- daling van de aantallen van alle bloedcellen
- goedaardige vergroting van de lymfeklieren, veranderingen van de huid door ontstekingen (pseudolymfoom)
- verminderd gewicht
- abnormaal denken
- epileptische aanval (insult)
- verandering van de smaakzin
- bloedstolsel dat zich in een ader vormt
- ontsteking van het weefsel dat tegen de binnenkant van de buikwand en om de meeste buikorganen heen ligt
- darmverstopping

- ontsteking van de dikke darm met als gevolg buikpijn of diarree (soms veroorzaakt door cytomegalovirus), zweren van de mond en/of maag en/of twaalfvingerige darm, ontsteking van de maag, slokdarm en/of mond en lippen
- oprispingen
- haaruitval
- zich niet lekker voelen
- overgroeiing van het tandvlees
- ontsteking van de alveesklier, met als gevolg hevige pijn in de buik en de rug.

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- protozoaire infecties
- woekering van lymfatisch weefsel, waaronder kwaadaardige tumoren
- onvoldoende vorming van rode bloedcellen
- ernstige beenmergziekte
- ophoping van lymfe in het lichaam
- kortademigheid, hoesten, wat veroorzaakt kan worden door bronchiëctasie (een aandoening waarbij de luchtwegen in de long op een abnormale manier zijn verwijd) of longfibrose (littekenvorming in de long). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een aanhoudende hoest of kortademigheid
- daling van de hoeveelheid antistoffen in het bloed
- ernstige daling van het aantal van bepaalde witte bloedcellen (mogelijke symptomen zijn koorts, zere keel, vaak optredende infecties) (agranulocytose)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- veranderingen van de binnenwand van de dunne darm (intestinale villusatrofie)
- ernstige ontsteking van de membraan die om de hersenen en het ruggenmerg heen ligt
- ernstige ontsteking van het hart en de hartkleppen
- bacteriële infecties die doorgaans leiden tot een ernstige longaandoening (tuberculose, atypische mycobacteriële infectie)
- ernstige nierziekte (BK-virus-geassocieerde nefropathie)
- ernstige ziekte van het centrale zenuwstelsel (JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie)
- daling van het aantal van bepaalde witte bloedcellen (neutropenie)
- verandering van de vorm van bepaalde witte bloedcellen

Stop niet met het innemen van het geneesmiddel voordat u dit met uw arts heeft besproken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is 500 mg mycofenolaatmofetil. Elke tablet bevat 500 mg mycofenolaatmofetil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Kern van de tablet
 - microkristallijne cellulose
 - povidon K-30
 - magnesiumstearaat
 - croscarmellosenatrium
 - Filmomhulling
 - hypromellose (HPMC 2910)
 - titaniumdioxide (E171)
 - macrogol (PEG 400)
 - talk
 - indigotine (E132)
 - zwart ijzeroxide (E172)
 - rood ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Myfenax eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Filmomhulde tabletten

Matte paarsgekleurde, ovale filmomhulde tabletten, met de opdruk "M500" aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Myfenax 500 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen met 50, 100, 150, 50 x 1 of 100 x 1 tabletten en in multiverpakkingen met 150 (3 verpakkingen van 50) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikanten

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polen

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens uit de literatuur met betrekking tot de uitscheiding van mycofenolzuur in de moedermelk is het PRAC van mening dat de uitscheiding van mycofenolzuur in de moedermelk ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur bevatten dienovereenkomstig aangepast moeten worden.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen.