

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolfemic, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Podłużne, fioletowe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów w dziedzinie transplantologii.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² pc. podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g). Tabletki mykofenolanu mofetylu mogą być przepisane tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m². Pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,50 m² tabletki mykofenolanu mofetylu mogą być przepisane w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom o powierzchni ciała większej niż 1,50 m² tabletki mykofenolanu mofetylu mogą być przepisane w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), konieczne może się okazać czasowe zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, w tym nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lat): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, natomiast doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć, gdy tylko może być ono tolerowane. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (prędkość przesączania kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Pacjentów tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których występuje opóźnienie w podjęciu czynności przez przeszczepiony narząd, nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których występuje ciężkie śródmiąższowe uszkodzenie wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim śródmiąższowym uszkodzeniem wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest czynnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA, dlatego nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania lub zaprzestanie stosowania mykofenolanu mofetylu. Nie ma podstaw do zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu podczas odrzucenia przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano reakcje nadwrażliwości na mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.8). Z tego względu mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat stosowania produktu leczniczego podczas ciąży i zalecenia dotyczące antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji, niż z podawaniem konkretnego produktu leczniczego. Głównym zaleceniem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworu skóry, jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych

i ultrafioletowych (UV) przez stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłoszenia wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub jakichkolwiek innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, narażeni są na większą podatność na zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pasożytnicze), zakażenia prowadzące do zgonu lub posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Powyższe zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem samego mykofenolanu mofetylu, innych leków, zakażeniami wirusowymi lub może być wynikiem współistnienia tych czynników. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku terapii. W przypadku wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), właściwe może okazać się przerwanie bądź odstawienie mykofenolanu mofetylu.

Odnotowano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nieznany jest mechanizm wywoływania PRCA przez mykofenolan mofetylu. PRCA może ustąpić po zmniejszeniu dawki bądź przerwaniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu należy podjąć dokładnie obserwując biorców przeszczepu, w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepionego organu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy poinformować o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Korzystne może być szczepienie przeciwko wirusowi grypy. Lekarz powinien wziąć pod uwagę krajowe wytyczne dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Z uwagi na to, że stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, u pacjentów z czynną, ciężką chorobą przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu należy stosować z ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadkim, dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmiller.

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania tych leków.

Ze względu na znamienne zmniejszenie wartości AUC dla MPA pod wpływem cholestyraminy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z produktami leczniczymi, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z acyklowirem obserwowano większe stężenie acyklowiru w osoczu w porównaniu ze stosowaniem acyklowiru w monoterapii. Zmiany w farmakokinetyce (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie uważa się, że mają znaczenie kliniczne. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek następuje zwiększenie stężenia zarówno MPAG, jak i acyklowiru w osoczu, możliwe jest konkurowanie o sekrecję kanalikową między mykofenolanem mofetylu i acyklowirem, jak i jego prekursorami, np. walacyklowirem i w konsekwencji dalsze zwiększenie stężenia obu substancji.

Leki zobojętniające zawierające wodorotlenki magnezu i glinu: wchłanianie mykofenolanu mofetylu było zmniejszone, gdy podawano go jednocześnie z lekami zobojętniającymi.

Cholestyramina: po jednokrotnym podaniu dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, przyjmującym wcześniej cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, nastąpiło zmniejszenie wartości AUC dla MPA o 40% (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Produkty lecznicze wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe, z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie ma wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jednoczesnego stosowania cyklosporyny, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC dla MPA o około 30%.

Gancyklowir: w oparciu o wyniki badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz znany wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (które konkurują ze sobą o mechanizmy sekrecji kanalikowej) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru. Nie należy spodziewać się istotnej zmiany farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek przyjmujących mykofenolan mofetylu jednocześnie z gancyklowirem lub jego prekursorami, np. walgancyklowirem, należy dokładnie stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2).

Ryfampicina: u pacjentów nie przyjmujących jednocześnie cyklosporyny, jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia ekspozycji (AUC_{0-12}) na MPA o 18% do 70%. Zaleca się monitorowanie ekspozycji na MPA i odpowiednie dostosowanie dawkowania mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania klinicznej skuteczności, gdy równocześnie podaje się ryfampicinę.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i cyklosporyny powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.4).

Sewelamer: zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25% obserwowano podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem; nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zmniejszenia wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprym/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano istotnych interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Jednakże, skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem zmniejszało ekspozycję na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Cyprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę kontynuacji antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej przerwaniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą dokładnie odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zazwyczaj nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, o ile nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy zachować ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i $C_{\max}$ dla MPA, czynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże, zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20% stwierdzono po wielokrotnym podaniu dawek mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom przyjmującym takrolimus. Mykofenolan mofetylu wydaje się natomiast nie wpływać na stężenie takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki (patrz również punkt 4.4.).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecydu z mykofenolanem mofetylu u małp powoduje trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG w osoczu. W ten sposób inne leki wydzielane drogą sekrecji kanalikowej mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może skutkować zwiększeniem stężenia MPAG w osoczu lub stężenia drugiego leku podlegającego sekrecji kanalikowej.

Żywe szczepionki: pacjentom z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną nie należy podawać żywych szczepionek. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być obniżone (patrz punkt 4.4.).

4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

Zaleca się, by nie rozpoczynać leczenia mykofenolanem mofetylu do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, podczas i do 6 tygodni po odstawieniu muszą być stosowane skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5). Pacjentki należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza niezwłocznie po zauważeniu objawów ciąży.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy żaden inny sposób leczenia nie jest możliwy. Mykofenolan mofetylu może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w trakcie ciąży, zgłaszano przypadki

wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo wykształcone ucho zewnętrzne i (lub) środkowe lub ich brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że mykofenolan mofetylu przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do mleka ludzkiego. Z uwagi na możliwość wywołania ciężkich działań niepożądanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, jego stosowanie jest przeciwwskazane u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na produkt leczniczy stwierdzonym w badaniach klinicznych:

Do głównych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, dowiedziono też występowania niektórych zakażeń z większą częstością (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe:

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Rak skóry inny niż czerniak wystąpił u 3,6% pacjentów, a inne nowotwory złośliwe u 1,1 % pacjentów. Trzyletnie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazały żadnych nieoczekiwanych zmian w częstości zachorowań na nowotwory w stosunku do wyników badań jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby pozostawali pod obserwacją przez co najmniej rok, lecz nie dłużej niż trzy lata.

Zakażenia oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby u pacjentów, którzy przyjmowali mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, a którzy pozostawali pod obserwacją przez co najmniej rok, najczęściej występujące zakażenia oportunistyczne to zakażenie drożdżakowe skóry i błon śluzowych, wiremia i objawowe zakażenie wirusem cytomegalii CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremię i objawowe zakażenie wirusem CMV rozpoznano u 13,5% pacjentów.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym z udziałem 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę, rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były zazwyczaj podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano 1 g mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Jednakże, następujące działania niepożądane obserwowane podczas leczenia były częstsze w populacji dzieci, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość i zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na podwyższone ryzyko działań niepożądanych z powodu immunosupresji. Pacjenci w podeszłym wieku, którym podawano mykofenolan mofetylu jako część skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci cytomegalii), ewentualnie krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc, w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Inne działania niepożądane:

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z przyjmowaniem mykofenolanu mofetylu, rozpoznane u $\geq 1/10$ i u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z przyjmowaniem mykofenolanu mofetylu, zgłoszone na podstawie badań klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby, leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), (nieznana częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Klasyfikacja układów i narządów		Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia
	Bardzo często	-

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	-
	Często	Zaburzenie czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby wzięło udział, odpowiednio, 501 pacjentów (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 pacjentów (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 pacjentów (2 g dożylnie lub 3 g doustnie mykofenolanu mofetylu na dobę).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano następujące działania niepożądane:

Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu po wprowadzeniu produktu do obrotu są podobne do objawów obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu opisano poniżej, z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie zakażenia stanowiące zagrożenie życia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe bakterie *Mycobacterium*. Zgłaszano przypadki nefropatii wywołanej przez wirus BK oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), wywołanej przez wirus JC, u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu.

Zgłoszono przypadki występowania agranulocytozy ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i neutropenii; dlatego też zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofili, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzeniem czynności neutrofili. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii neutrofili w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Nadwrażliwość: Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wady rozwojowe: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc oraz włóknienia płuc, niektóre zakończone zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie zgłaszano działań niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie działań niepożądanych, działania te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może prowadzić do nadmiernego hamowania czynności układu immunologicznego oraz zwiększać skłonność do zakażeń i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczące ilości MPA i MPAG. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy *de novo* puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mykofenolan mofetylu podany doustnie wchłania się szybko i prawie całkowicie, a następnie jest w całości metabolizowany do czynnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepu nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie, określona na podstawie wartości AUC dla MPA, wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wywiera wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla

MPA) mykofenolanu mofetylu podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki. Jakkolwiek, maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) jest zmniejszone o 40% w obecności pokarmu.

Po podaniu doustnym pomiar stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu nie jest możliwy. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania produktu leczniczego następuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie wartości AUC dla MPA o około 40 % jest związane z jednoczesnym podawaniem cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazując na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany głównie przez transferazę glukuronową do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie czynny.

Niewielka ilość (< 1% dawki) jest wydalana w postaci MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego izotopem promieniotwórczym nastąpiło jego całkowite wydalenie; 93 % podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6 % z kałem. Większość (około 87%) podanej dawki jest wydalana w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, przy wysokich stężeniach MPAG w osoczu (> 100µg/ml), nieznaczne ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po przeszczepieniu (< 40 dni po przeszczepieniu) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wartość AUC dla MPA jest mniejsza o około 30 %, a wartość C_{max} o około 40 % mniejsza w porównaniu z późnym okresem po przeszczepieniu (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki produktu leczniczego (każda grupa liczyła 6 osób), średnia wartość AUC dla MPA w osoczu obserwowana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²) była o 28-75 % wyższa niż średnia wartość obserwowana u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym nasileniem zaburzeń czynności nerek. Niemniej jednak, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3-6 krotnie wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodną niewydolnością nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie przeprowadzono badań dotyczących wielokrotnego podawania dawek mykofenolanu mofetylu pacjentom z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźnione podjęcie czynności przez nerkę przeszczepioną:

U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę, średnia wartość AUC_{0-12} dla MPA była porównywalna z wartością obserwowaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia wartość AUC_{0-12} dla MPAG w osoczu była u nich 2-3 razy większa niż u pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę nie było opóźnione. Możliwe jest wystąpienie przejściowego zwiększenia wolnej frakcji oraz stężenia MPA w osoczu u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby uszkodzenie miększu wątroby nie miało znaczącego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może mieć odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którym podawano doustnie 600 mg/m² pc. mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Po podaniu takiej dawki osiągnięto

wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były zbliżone we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Nie dokonano formalnej oceny farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu u osób w wieku podeszłym.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wywiera wpływu na ich farmakokinetykę (patrz punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym podawano mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) jednocześnie z doustnym złożonym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg) 18 kobietom niepoddanym zabiegowi przeszczepienia (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez kolejne 3 cykle menstruacyjne. Badanie to nie wykazało istotnego klinicznie wpływu mykofenolanu mofetylu na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH i progesteronu w surowicy nie uległy znaczącym zmianom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach doświadczalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego.

Największa dawka stosowana w badaniach rakotwórczości u zwierząt wywoływała ogólną ekspozycję na lek (AUC lub C_{max}), 2-3 krotnie wyższą niż wartość obserwowana u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz 1,3 - 2 krotnie wyższą od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych 3 g na dobę.

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* - na komórkach chłoniaka myszy oraz w warunkach *in vivo* - test mikrojądrowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomalnych.

Efekty te mogą wynikać z farmakodynamicznego działania mykofenolanu mofetylu, tj. z hamowania syntezy nukleotydów w komórkach wrażliwych. Inne testy *in vitro* mające na celu wykrycie mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg mc./dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2 – 3 krotnie większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 krotnie większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

W badaniach wpływu produktu na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki wynoszącej 4,5 mg/kg mc. na dobę wywoływało wady rozwojowe w pierwszym pokoleniu potomstwa (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy oraz wodogłowie) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki była równa około połowie wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej wartości ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz reprodukcję matek ani osobników z następnych pokoleń.

W badaniach dotyczących teratogenności u szczurów i królików resorpcja płodu oraz wady rozwojowe występowały u szczurów po dawce 6 mg/kg mc. na dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy oraz wodogłowie), a u królików po dawce 90 mg/kg mc. na dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek, takie jak nieprawidłowe położenie serca czy nerek, oraz przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku działania toksycznego u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek była w przybliżeniu równa lub nieznacznie mniejsza od połowy wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz była w przybliżeniu równa 0,3 wartości ekspozycji w warunkach

klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6.).

Badania toksyczności mykofenolanu mofetylu u myszy, szczurów, psów i małp wykazały, że w pierwszej kolejności uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i chłonny. Działania te występowały przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i nerek, będące skutkiem odwodnienia, obserwowano też u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil toksyczności mykofenolanu mofetylu uzyskany w badaniach na zwierzętach wydaje się być zgodny z profilem działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie dostarczają bardziej wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroscarmeloza sodowa

Powidon (K90)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry Y-5R-10272-A Lavander

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Lak aluminiowy indygokarminy (E 132)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nolfemic, 250 mg pakowany jest w blister typu PVC/PE/PCTFE/Aluminium, umieszczony w pudełku tekturowym zawierającym 100 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na udowodnione działanie teratogenne u szczurów i królików, tabletek zawierających mykofenolan mofetylu nie należy rozgniatać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BLAU FARMA Group Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością – Spółka komandytowo-akcyjna
ul. Jutrzenki 94
02-230 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO