

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mofimutral, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu (*Mycophenolas mofetil*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalna tabletki powlekana barwy fioletowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mofimutral jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Mofimutral powinno być rozpoczynane i prowadzone przez odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy specjalistów w dziedzinie transplantologii.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu leczniczego Mofimutral należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po przeprowadzonej transplantacji. 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. podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Tabletki produktu leczniczego Mofimutral w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g), powinny być zalecane tylko tym pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi więcej niż 1,5 m². W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstotliwością (patrz punkt 4.8) niż w grupie pacjentów dorosłych, w związku z tym, może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włącznie z nasileniem reakcji.

Dzieci (w wieku poniżej 2 lat): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci poniżej 2 lat.

Dane te są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie produktu leczniczego Mofimutral należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5

dni po przeprowadzonej transplantacji. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież: brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: mykofenolan mofetylu stosowany dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, a doustne podawanie produktu leczniczego Mofimutral należy rozpocząć, gdy tylko może on być tolerowany. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież: brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (>65 lat): zalecana dawka wynosi 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 i jest odpowiednia również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie 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. Chorzy powinni być uważnie obserwowani.

U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Mofimutral. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu leczniczego Mofimutral po wystąpieniu objawu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu leczniczego Mofimutral jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym Mofimutral, występuje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia immunosupresyjnego niż z podawaniem określonego leku.

Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i promieniowania UV poprzez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Mofimutral powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów zahamowania czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresantami, w tym mykofenolanem mofetylu, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i wywołanych przez pierwotniaki), zakażeń zakończonych zgonem i sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Zakażenia te 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 produkt leczniczy Mofimutral należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem tego leku, leczeniem skojarzonym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Mofimutral w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu leczniczego Mofimutral.

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji układu czerwono-krwinkowego (PRCA). Mechanizm powstawania PRCA indukowanej przez mykofenolan mofetylu jest nieznany. PRCA może ustąpić po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia produktem Mofimutral. Podczas modyfikowania leczenia produktem Mofimutral, aby zmniejszyć ryzyko odrzucenia przeszczepu, konieczne jest zachowanie właściwej opieki nad biorcami przeszczepów (patrz punkt 4.8).

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

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, obejmujących rzadkie przypadki owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, produkt leczniczy Mofimutral powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Produkt leczniczy Mofimutral jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Nie zaleca się podawania mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, ponieważ nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Mofimutral i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Mofimutral.

Ryzyko: nie określono korzyści w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru niż wówczas, gdy każdy z leków stosowany był oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku, tj. walacyklowiru, konkutowanie o wydzielanie kanalikowe i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy i inhibitory pompy protonowej: podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających wodorotlenek magnezu lub glinu oraz inhibitorów pompy protonowej, w tym lanzoprazolu i pantoprazolu, obserwowano zmniejszoną ekspozycję na kwas mykofenolowy. Nie stwierdzono istotnej różnicy między wskaźnikami odrzucenia przeszczepu lub utraty przeszczepu u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu i inhibitory pompy protonowej oraz u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, i nie przyjmujących inhibitorów pompy protonowej. Uzyskane dane uzasadniają ekstrapolację tego zjawiska na wszystkie leki zobojętniające, ponieważ spadek ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i leków zawierających wodorotlenek magnezu lub glinu jest znacznie mniejszy od obserwowanego wówczas, gdy mykofenolan mofetylu podawany jest jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej.

Cholestyramina: jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Mofimutral i cholestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Mofimutral.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku przerwania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru a także znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie kanalikowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru. Nie należy spodziewać się istotnych zmian farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego proleki, np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt

5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów, którzy nie przyjmują również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC 0-12 h) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu w celu utrzymania efektu klinicznego.

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

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC 0-12 h MPA o odpowiednio 30% i 25%, 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 zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu zawierającego mykofenolan mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem powodowało zmniejszenie ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Cyprofloksacyna i amoksycylina z kwasem klawulanowym: u biorców przeszczepu nerki, w dniach następujących bezpośrednio po rozpoczęciu doustnego leczenia cyprofloksacyną lub amoksycyliną w połączeniu z kwasem klawulanowym, obserwowano zmniejszenie stężenia MPA tuż przed podaniem kolejnej dawki (C_{min}) o około 50%. W miarę trwania antybiotykoterapii ten wpływ zmniejszał się i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany stężenia minimalnego nie muszą dokładnie odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA, dlatego zwykle nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania mykofenolanu mofetylu, o ile nie stwierdza się objawów klinicznych zaburzeń czynności przeszczepu. Podczas leczenia skojarzonego oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii należy jednak prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta.

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

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu kanalikowemu, mogą, zatem konkurować z MPAG, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia innych leków wydzielanych drogą wydzielania kanalikowego.

Żywe szczepionki: nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym Mofimutral nie było rozpoczynane, aż do otrzymania

negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Mofimutral, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinny być stosowane skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o konieczności zgłoszenia się do lekarza, natychmiast po zauważeniu objawów ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego Mofimutral nie jest zalecane podczas ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. Produkt leczniczy Mofimutral może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet w ciąży. Jednakże u dzieci pacjentek, które podczas ciąży przyjmowały mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zgłaszano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie wiadomo czy lek przenika do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu leczniczego Mofimutral jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, obserwowano także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym leczenie produktem leczniczym Mofimutral, występuje zwiększone ryzyko powstawania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie 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 non-melanoma został rozpoznany u 3,6% chorych, inne typy nowotworów złośliwych u 1,1% chorych. Dane obejmujące okres 3 lat, na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów złośliwych w stosunku do wyników z okresu 1 roku. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli, co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Zakażenia oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji występuje zwiększona podatność na zakażenia oportunistyczne, która rośnie w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie, co najmniej jednorocznej obserwacji,

najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i błony śluzowej Candida, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem Herpes simplex. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

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

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do tych obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, niż u dorosłych: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których produkt leczniczy Mofimutral stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Inne działania niepożądane leku:

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwie związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane 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 możliwie związane z podawaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u chorych leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby.

W poszczególnych układach i narządach, działania niepożądane zostały uporządkowane w zależności od częstości w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Klasyfikacja według układów i narządów		Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza żołądka i jelit, zakażenie dróg moczowych, opryszczka zwykła, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie żołądka i jelit, kandydoza, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie, 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	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość

chlónnego	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, stan splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, 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, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność 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 alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę mykofenolanu mofetylu).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po

wprowadzeniu leku na rynek są podobne do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Zaburzenia żołądka i jelit: rozrost dziaśel ($\geq 1/100$ 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, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym również mykofenolanem mofetylu, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu możliwości występowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia mykofenolanem mofetylu, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego (PRCA) (patrz punkt 4.4). U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii granulocytów obojętnochłonnych, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Zmiany te nie są związane z upośledzeniem czynności granulocytów obojętnochłonnych. Mogą one sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania granulocytów obojętnochłonnych w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, np. u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu.

Nadwrażliwość: obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia wrodzone: dalsze informacje w punkcie 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 i włóknienia płuc; niektóre z nich zakończyły się zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania zgłaszane były w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. W wielu z tych zgłoszeń nie raportowano działań niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Mofimutal.

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie istotne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszenie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA.

Prolifercja limfocytów T oraz B jest bardzo uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podawanego dożylnie.

Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie (C_{max}) MPA zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. 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 leku zwykle występuje 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), co wskazuje na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który jest farmakologicznie nieaktywny.

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalaną jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 ug/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/ min / 1,73 m²) była o 28%-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była

u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U chorych z opóźnioną czynnością nerki przeszczepionej, średnia wartość AUC(0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC(0-12 h) dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Mogło być to przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Nie wydaje się konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby, w której dominuje uszkodzenie dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

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

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² pc. mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 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 podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Pacjenci w wieku podeszłym (> 65 lat):

Farmakokinetyka mykofenolanu mofetylu nie została poddana formalnej ocenie u pacjentów w podeszłym wieku.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom, które nie były poddane zabiegom transplantacji (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający 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). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne, wykazano brak istotnego klinicznie wpływu mykofenolanu mofetylu na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 do 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki, po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych, (2 g na dobę) oraz od 1,3 do 2 razy większa od ekspozycji (AUC lub C_{max}) pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* - na komórkach chłoniaka u myszy oraz *in vivo* - test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we

wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (łącznie z wrodzonym brakiem oczu, wrodzonym brakiem żuchwy, wodogłowie) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością na szczurach oraz królikach, resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (łącznie z wrodzonym brakiem oczu, wrodzonym brakiem żuchwy, wodogłowie), a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (włączając wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało 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. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K-90

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Indygokarmin, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań:

50 i 150 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ponieważ mykofenolan mofetylu wykazał działanie teratogenne u szczurów i królików, tabletki produktu Mofimutral nie powinny być rozgniatane.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17071

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

2010.07.20

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012.10.23