

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycophenolate mofetil Apotex, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Twarde, żelatynowe kapsułki wielkości nr 1, zawierające biały do prawie białego proszek, składające się z niebieskiego wieczka i różowego korpusu, na którym nadrukowano czarnym atramentem oznaczenie „APO” i „M250”.

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 przeszczepów nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Kapsułek nie należy otwierać ani rozgniatać.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po 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., doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę).

Mycophenolate mofetil Apotex należy przepisywać wyłącznie pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m². Pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² może być przepisywany Mycophenolate mofetil Apotex w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m² może być przepisywany Mycophenolate mofetil Apotex w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują częściej (patrz punkt 4.8), dlatego może być konieczne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, w tym nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lata): dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Dane są niewystarczające do określenia dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

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

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

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

Dzieci: brak danych dotyczących 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 odpowiednia jest również u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min⁻¹/1,73 m⁻²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać stosowania dawki większej niż 1 g, dwa razy na dobę. Pacjentów należy uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę opóźnia się, nie jest konieczna zmiana dawki (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 dawki leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim śródmiąższowym uszkodzeniem 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; nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania lub przerwanie podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex. Nie ma podstaw do zmiany dawki mykofenolanu mofetylu po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzono występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.8). Stosowanie mykofenolanu mofetylu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.
- Reakcje nadwrażliwości na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6). Informacje dotyczące stosowania produktu 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 Mycophenolate mofetil Apotex, zwiększone jest 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 czasem trwania immunosupresji niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia raka skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci, którzy stosują mykofenolan mofetylu powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów zaburzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym produktem Mycophenolate mofetil Apotex, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych występuje nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z zakażeniem wirusem JC. 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 pogorszenie czynności nerek lub objawy neurologiczne.

Pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem samego mykofenolanu mofetylu, innych leków, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku terapii. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex może prowadzić do ustąpienia PRCA. Decyzję o zmianach w leczeniu produktem Mycophenolate mofetil Apotex należy podjąć dokładnie obserwując biocrców przeszczepu, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia organu (patrz punkt 4.8).

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

Stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. Dlatego u pacjentów z czynnym, nasilonym procesem chorobowym przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

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

Zaleca się, aby nie podawać jednocześnie mykofenolanu mofetylu i azatiopryny, gdyż nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania tych leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA po podaniu cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i produktów, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy ryzyko zmniejszenia skuteczności produktu Mycophenolate mofetil Apotex.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i takrolimusu lub syrolimusu (patrz także 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 i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy oba produkty były stosowane w monoterapii. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8 %) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) 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 prekursora np. walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję kanalikową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające zawierające wodorotlenki magnezu i glinu: wchłanianie mykofenolanu mofetylu jest zmniejszone, gdy podawany jest jednocześnie z lekami zobojętniającymi treść żołądkową.

Cholestyramina: podanie pojedynczej dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, przyjmującym przednio 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 mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności produktu Mycophenolate mofetil Apotex.

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

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego stosowania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru. Należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu produktów (konkurujących ze sobą o wydzielanie kanalikowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnej zmiany farmakokinetyki MPA, dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z zaburzoną czynnością nerek stosujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prekursor np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

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

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących jednocześnie cyklosporyny, jednoczesne stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex i ryfampicyny powoduje zmniejszenie o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku jednoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex, w celu zapewnienia skuteczności klinicznej.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex i cyklosporyny A powodowało zmniejszenie o 30 do 50% ekspozycji na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami produktu Mycophenolate mofetil Apotex (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex z sewelamerem występowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%. Nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprym/sulfametoksazol: nie stwierdzono wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku podania mykofenolanu mofetylu jednocześnie 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 w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zazwyczaj nie są konieczne zmiany dawkowania produktu Mycophenolate Mofetil Apotex, o ile nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto stosowanie mykofenolanu mofetylu z takrolimusem, wartości AUC i C_{max} MPA, czynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione pod wpływem jednoczesnego podania takrolimusu. Stwierdzono natomiast zwiększenie o około 20% wartości AUC takrolimusu, gdy pacjentom stosującym takrolimus wielokrotnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce (1,5 g dwa razy na dobę). Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie mieć wpływu na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG. Inne substancje, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu kanalikowemu mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu krwi lub stężenia innego leku wydzielanego drogą sekrecji kanalikowej.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Leczenie produktem Mycophenolate mofetil Apotex należy rozpocząć dopiero po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex, podczas leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu produktu należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5). Pacjentką należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. Mykofenolan mofetylu może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet w ciąży. Zgłaszano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo wykształcone ucho zewnętrzne i (lub) środkowe lub ich brak, u dzieci pacjentek, które stosowały w czasie ciąży mykofenolan mofetylu jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek stosujących mykofenolan mofetylu. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Wykazano, że mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Nie ma danych dotyczących przenikania mykofenolanu mofetylu do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mykofenolanu mofetylu 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, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do głównych objawów niepożądanych występujących podczas leczenia mykofenolanem mofetylu jednocześnie z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe:

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolan mofetylu, zwiększa się ryzyko chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) jednocześnie 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. Raka skóry innego niż czerniak rozpoznano u 3,6% pacjentów, inne nowotwory u 1,1% pacjentów. Dane z 3 lat dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby byli obserwowani co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Zakażenia oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji zwiększone jest ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące dawki 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 zakażeniami oportunistycznymi były: drożdżakowi zakażenia skóry i śluzówek, wiremia i objawowe zakażenie wirusem cytomegalii CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% pacjentów.

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

W badaniu klinicznym, do którego włączono 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 działań niepożądanych były zazwyczaj podobne do 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, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

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

Inne działania niepożądane produktu:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u ≥ 1/10 lub u ≥ 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 podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby.

W poszczególnych układach narządów, działania niepożądane zostały uporządkowane w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| 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 mocznowa, jadłowstręt |
| Zaburzenia psychiczne | Bardzo często | - |
| | Często | Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | - |
| | Często | Drgawki, wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku |
| Zaburzenia serca | Bardzo często | - |
| | Często | Przyspieszenie czynności serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często | - |
| | Często | Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | - |
| | Często | Wysięk opłucnowy, duszność, 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, żółtaczka, hiperbilirubinemia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | - |
| | 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 leczonych było (odpowiednio) 501 pacjentów (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 pacjentów (2 g dożylnie lub 3 g doustnie na dobę mykofenolanu mofetylu).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu produktu do obrotu są podobne do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane odnotowane 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, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem Mycophenolate mofetil Apotex, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Z powodu zgłaszania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas stosowania mykofenolanu mofetylu, niektóre zakończone zgonem pacjenta.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem Mycophenolate mofetil Apotex (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem Mycophenolate mofetil Apotex, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie wiązały się z zaburzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt Mycophenolate mofetil Apotex.

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

Zaburzenia rozwojowe: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, niektóre zakończone zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszenia dotyczące przedawkowania mykofenolanu mofetylu pochodzą z badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W wielu z tych przypadków nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono zdarzenia niepożądane, były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne.
Kod ATC: L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie 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 wchłania się szybko i prawie całkowicie, a następnie jest w całości metabolizowany do czynnego 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 podanego 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 MPA (MPA C_{max}) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu krwi. 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 zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość pola pod krzywą AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g trzy razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

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

Niewielkie ilości (< 1% dawki) są wydalane jako MPA z moczem. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie; 93% podanej dawki wydalone zostało z moczem, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest z moczem 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 $\mu\text{g/ml}$), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość pola pod krzywą 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 pola pod krzywą AUC dla MPA stwierdzana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 $\text{ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^{-2}$) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym nasileniem zaburzeń czynności nerek. Niemniej, średnia wartość pola pod krzywą AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono 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 chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość pola pod krzywą AUC (0-12 h) dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość pola pod krzywą AUC (0 - 12 h) dla MPAG była u nich 2 - 3 razy większa niż u pacjentów, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przemijające zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych 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 mięszu wątroby 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 z dominującym uszkodzeniem 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 po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² pc. mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce wystąpiły wartości pola pod krzywą 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 pola pod krzywą 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 była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje nie zmieniona (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom nie poddanym 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 mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie 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 dotyczących działania rakotwórczego produktu, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji u pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa badania genotoksyczności (*in vitro* - na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* - test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomalnych. Działania te mogą wynikać z farmakodynamicznego działania mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującego wpływu na syntezę nukleotydów we

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

Mykofenolan mofetylu nie wpływał na płodność samców 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 w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 razy większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach dotyczących wpływu produktu na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad rozwojowych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) 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 reprodukcję matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach dotyczących teratogenności (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady rozwojowe występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie), u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksyczności 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. (Patrz także punkt 4.6).

W badaniach toksyczności mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i chłonny. 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 w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa,
Magnezu stearynian.

Oślonka kapsułki-korpus:

Żelatyna,
Żelaza tlenek czerwony (E 172),
Tytanu dwutlenek (E 171),
Sodu laurylosiarczan.

Ośłonka kapsułki-wieczko:

Żelatyna,
Indygotyna (E 132),
Tytanu dwutlenek E 171),
Sodu laurylosiarczan,

Tusz o składzie: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata.
Butelki HDPE: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania tekturowe zawierają po 100 i 300 kapsulek pakowanych w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Butelki HDPE zawierają po 100 kapsulek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, kapsulek zawierających mykofenolan mofetylu nie należy otwierać ani zgniatać. Należy unikać wdychania substancji czynnej lub bezpośredniego kontaktu zawartości kapsulek ze skórą lub błonami śluzowymi. W razie takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć czystą wodą. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

15691

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

10.07.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2011