

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOFECEPT 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet, 500 mg mikofenolat mofetil içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmelloz sodyum 32,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık leylak renkli, bikonveks, oblong film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MOFECEPT;

- Allojen böbrek nakli alıcısı hastalarda, akut organ reddinin profilaksisi ve ilk veya refrakter organ reddi tedavisinde endikedir.
- Allojen kalp nakli yapılan hastalarda, akut organ reddinin profilaksisinde endikedir. Tedavi edilen popülasyonda mikofenolat mofetil (MMF), transplantasyondan sonraki ilk yılda sağkalımı iyileştirmiştir.
- Allojen karaciğer nakli yapılan hastalarda akut organ reddinin profilaksisinde endikedir.

MOFECEPT bir kalsinörin inhibitörü ve/veya kortikosteroidlerle aynı anda kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MOFECEPT tedavisi transplantasyon konusunda uzman kişiler tarafından başlatılmalı ve takibi yapılmalıdır.

Böbrek transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler: Oral MOFECEPT tedavisine transplantasyonu takiben 72 saat içinde başlanmalıdır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için günde iki kere 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) önerilir.

Pediyatrik popülasyon (2 ila 18 yaş arası): Mikofenolat mofetilin günlük tavsiye edilen dozu 600 mg/m^2 'dir ve günde 2 kez verilir (günde maksimum 2 g). MOFECEPT kapsül sadece vücut yüzeyi en az $1,25 \text{ m}^2$ olan hastalara verilebilir. Vücut yüzeyi $1,25$ ila $1,5 \text{ m}^2$ arasında olan hastalara günde 2 kez 750 mg (günde 1,5 g) MOFECEPT kapsül verilebilir. Vücut yüzeyi $1,5 \text{ m}^2$ 'den fazla olan hastalara günde 2 kez 1 g (günde 2 g) MOFECEPT kapsül verilebilir. Bu yaş aralığındaki hastalarda advers etki

görülme sıklığı yetişkinlere oranla daha fazla olduğundan, geçici olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir, böyle durumlarda reaksiyon şiddeti dahil olmak üzere klinik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (<2 yaş): 2 yaşın altındaki çocuklarda güvenlik ve etkililik ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bilgiler doz önerisinde bulunmak için yeterli olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Kalp transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler: Oral MOFECEPT tedavisine transplantasyonu takiben 5 gün içinde başlanmalıdır. Kalp transplantasyonlu hastalarda önerilen doz günde iki kez 1,5 g'dır (günlük doz 3 g).

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik kalp transplantasyonlu hastalar hakkında veri bulunmamaktadır.

Karaciğer transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler: IV mikofenolat mofetil karaciğer transplantasyonu takiben ilk 4 gün verilmeli ve tolere edilebildiği andan itibaren oral MOFECEPT'e başlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda önerilen doz günde iki kez 1,5 g'dır (günlük doz 3 g).

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik karaciğer transplantasyonlu hastalar hakkında veri bulunmamaktadır.

Red epizodları boyunca tedavi:

MPA (mikofenolik asit) mikofenolat mofetilin aktif metabolitidir. Böbrek transplantasyon reddi MPA farmakokinetiğinde değişikliklere neden olmaz; MOFECEPT dozunun azaltılmasına veya kesilmesine gerek yoktur. MOFECEPT'in kalp transplantasyonu reddini takiben doz ayarlaması ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Karaciğer transplantasyonu reddi süresince farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik transplantasyonlu hastalarda ilk tedavi veya refrakter reddi hakkında veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler: Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve sıçanlarda teratojenik etkilere yol açtığı için MOFECEPT tabletler ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan böbrek transplantasyonu hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dak/1,73 m²) böbrek transplantasyonundan hemen sonraki dönemin dışında veya akut ya da refrakter red tedavisinden sonra, günde iki kere 1 g'dan fazla dozların uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu hastalar ayrıca dikkatle

izlenmelidir. Operasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan kalp veya karaciğer transplantasyonu hastaları ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi hepatik parenkim karaciğer hastalığı olan böbrek transplantasyonu hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ciddi hepatik parenkim karaciğer hastalığı olan kalp transplantasyonu hastaları için herhangi bir veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon (2 ila 18 yaş arası)

Böbrek nakline ilişkin pozoloji bilgisi mevcuttur (bkz. Bölüm 4.2). Diğer nakiller için herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Mikofenolat mofetilin günlük tavsiye edilen dozu 600 mg/m^2 'dir ve günde iki kez verilir (günde maksimum 2 g). MOFECEPT, sadece vücut yüzeyi $1,5 \text{ m}^2$ 'den fazla olan hastalara günde 2 kez 1 g (günde 2 g) verilebilir. Bu yaş aralığındaki hastalarda advers etki görülme sıklığı yetişkinlere oranla daha fazla olduğundan, geçici olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir, böyle durumlarda reaksiyon şiddeti dahil olmak üzere klinik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (< 2 yaş)

2 yaşın altındaki çocuklarda güvenlik ve etkililik ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bilgiler doz önerisinde bulunmak için yeterli olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1 g'lık doz ve kalp veya karaciğer transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1,5 g'lık doz yaşlı hastalar için uygundur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- MOFECEPT; mikofenolat mofetil, mikofenolik asit veya bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır. MOFECEPT'e karşı hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).
- MOFECEPT, yüksek derecede etkin doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Gebelikte istenilmeyen kullanım ihtimalini ortadan kaldırmak için çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara MOFECEPT tedavisi uygulanmadan önce gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda MOFECEPT gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- MOFECEPT emziren kadınlara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neoplazmalar:

İlaç kombinasyonları içeren immünsupresif tedavi uygulanan tüm hastalarda olduğu gibi, immünsupresif tedavinin bir parçası olarak MOFECEPT alan hastalar, lenfoma ve özellikle deride olmak üzere, diğer malignitelerin gelişimi açısından artmış risk altındadır (bkz. bölüm 4.8). Bu risk, herhangi bir spesifik ajanın kullanılmasından çok, immünosupresyonun yoğunluk ve süresi ile ilişkili görünmektedir.

Deri kanseri riskini en aza indirmek için, güneş ışığına ve UV ışınlarına maruziyetin koruyucu giysiler giyilerek ve koruma faktörü yüksek kremler kullanılarak sınırlandırılması tavsiye edilmektedir.

Enfeksiyonlar:

MOFECEPT de dahil olmak üzere, immunosupresanlarla tedavi edilen hastalar fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal), ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis açısından risk altındadır (bkz. Bölüm 4.8.) Bu enfeksiyonlara Hepatit B veya Hepatit C reaktivasyonunu da içeren, latent viral reaktivasyonları ve polyomavirüslerinin (BK virüse bağlı nöropati, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)) neden olduğu enfeksiyonlar dahildir. İmmünosupresan tedavisi gören taşıyıcı hastalarda Hepatit B veya Hepatit C reaktivasyonu sonucu Hepatit vakaları bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla total immünosupresan yükün fazlalığıyla ilişkilidir ve ciddi veya ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hekimler, böbrek fonksiyonu bozulmakta olan ve nörolojik semptomları olan immünsuprese hastalarda bu durumu ayırıcı tanıda dikkate almalıdırlar. Miklofenat asit, B ve T lenfositleri üzerinde sitostatik bir etkiye sahiptir. Bu nedenle COVID-19'un şiddeti artabilir. Klinik olarak önemli COVID-19 vakalarında hastalar için MOFECEPT'in dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir.

MOFECEPT'i, diğer immünosupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak hipogammaglobulinemi görüldüğü raporlanmıştır. Bu vakaların bazılarında MOFECEPT tedavisinden alternatif immünosupresan tedavilere geçildiğinde serum IgG düzeyleri normale dönmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü MOFECEPT kullanan hastalar serum immunoglobulinlerini ölçtürmelidirler. Sürekli, klinik olarak anlamlı hipogammaglobulinemi vakalarında, mikofenolik asidin T ve B-lenfositleri üzerindeki potent sitotoksik etkileri de göz önünde bulundurularak uygun klinik önlem alınmalıdır.

MOFECEPT'i, diğer immünosupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda bronşektazi görüldüğüne dair yayınlanan raporlar olmuştur. Bu vakaların bazılarında MOFECEPT tedavisinden başka bir immünosupresan tedaviye geçildiğinde solunum semptomlarında iyileşme görülmüştür. Bronşektazi riski hipogammaglobulinemiye veya akciğer düzende direkt etkiye bağlı olabilir. Ayrıca, bazıları ölümcül olan interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibroza dair izole raporlar da olmuştur (bkz bölüm 4.8). Öksürük ve nefes darlığı gibi tekrarlayan pulmoner semptomları olan hastaların durumlarının ayrıntılı incelenmesi önerilir.

Kan ve immün sistem:

MOFECEPT alan hastalar özellikle nötropeni açısından takip edilmelidirler. Nötropeni gelişimi MOFECEPT'e, birlikte kullanılan ilaçlara, viral enfeksiyona veya bu

nedenlerin kombinasyonuna bağılı olabilir. MOFECEPT alan hastalar tedavinin ilk ayı boyunca her hafta, ikinci ve üçüncü aylarda ayda iki kez ve birinci yıl boyunca da her ay tam kan sayımı yaptırmalıdır. Eğer nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı $<1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$), MOFECEPT kullanımına ara verilmeli veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

MOFECEPT'i diğerk immünosupresan ajanlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır. Mikofenolat mofetil kaynaklı PRCA'nın mekanizması bilinmemektedir. Doz azaltılması veya MOFECEPT tedavisinin kesilmesi durumunda PRCA geri dönüşümlü olabilir. Gref reddini minimize etmek için MOFECEPT tedavisindeki değişiklikler nakil hastalarında yalnızca uygun gözetim altında yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

MOFECEPT alan hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisi, beklenmedik çürükler, kanama ya da kemik iliğı depresyonuna ilişkin başka belirtiler ortaya çıktığında, bunları derhal bildirmeleri gerektiğı açıklanmalıdır.

Hastalara, MOFECEPT tedavisi sırasında aşılarda daha az etkili olacağı ve canlı zayıflatılmış aşı kullanımından kaçınılması gerektiğı söylenmelidir (bkz. bölüm 4.5). İnfluenza aşısı yararlı olabilir; ilacı reçeteleyen hekimler influenza aşısı için ulusal kılavuzlara başvurulmalıdır.

Gastro-intestinal:

MOFECEPT, nadir olgularda sindirim sisteminde gastrointestinal kanal ülserasyonları, kanama ve perforasyonu içeren advers olayların sıklığındaki bir artışla ilişkilendirilmiştir. MOFECEPT, aktif ciddi sindirim sistemi hastalığı olanlarda dikkatle uygulanmalıdır.

MOFECEPT, bir IMPDH (inozin monofostat dehidrogenaz) inhibitörüdür. Bu yüzden ender kalıtsal hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaz (HGPRT) eksikliği olan (Lesch-Nyhan ve Kelley-Seegmiller sendromu gibi) hastalarda kullanılmamalıdır.

Etkileşimler:

Kombinasyon tedavisinde mikofenolik asidin (MPA) enterohepatik resirkülasyonu ile etkileşen immünosupresanlar (örn. siklosporin) içeren rejimlerden bu etkiyi göstermeyen diğerklerine (örn. takrolimus, sirolimus, belatacept) geçilirken ya da bunun tam tersi yapılırken dikkatli olunmalıdır; çünkü bu durum MPA maruziyetinde değişikliklere neden olabilir. MPA'nın enterohepatik döngüsü ile etkileşen diğerk sınıflara ait ilaçlar (örn. kolestiramin), MOFECEPT'in plazma düzeylerini ve etkililiğini azaltma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). MPA'nın terapötik ilaç monitörizasyonu, kombinasyon tedavisine geçerken (örn.; siklosporinden takrolimusa veya tam tersi) veya yüksek immunolojik riski olan hastalarda doğru immünosupresyondan emin olmak için (örn: rejeksiyon riski, antibiyotiklerle tedavi, etkileşimli bir ilacın eklenmesi veya çıkarılması) uygun olabilir.

MOFECEPT'in azatioprinle aynı anda uygulanması önerilmez, çünkü bu tip birlikte uygulamalar üzerinde henüz çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Mikofenolat mofetilin sirolimus ile kombinasyonlarındaki yarar/zarar oranı saptanmamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlar

Yaşlı hastalarda, bir takım enfeksiyonlar (sitomegalovirüs doku invazif hastalığı dahil) ile muhtemel gastrointestinal hemoraji ve pulmoner ödem gibi advers etkilerin riski genç bireylere kıyasla daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.8).

Teratojenik etkiler:

Mikofenolat güçlü bir insan teratojenidir. Gebelik sırasında MMF maruziyetini takiben spontan düşük (%45 ile %49 oranında) ve konjenital malformasyonlar (%23-27'lik tahmini oran) bildirilmiştir. Bu yüzden, organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda MOFECEPT gebelik sırasında kontrendikedir. Üreme potansiyeli olan kadın ve erkek hastalar, MOFECEPT ile tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında riskler hakkında bilgilendirilmeli ve bölüm 4.6'da sunulan önerileri takip etmelidir (örn. doğum koruma yöntemleri, gebelik testi). Hekimler, mikofenolat kullanan kadın ve erkeklerin bebeğe yönelik zarar risklerini, etkin doğum kontrolü gerekliliğini ve gebelik ihtimali durumunda acilen hekimleri ile iletişime geçmeleri gerektiğini anladıklarından emin olmalıdır.

Doğum kontrolü (bkz. Bölüm 4.6):

Güçlü klinik kanıtlar, hamilelerde mikofenolat mofetil kullanımında, yüksek düşük riski ve konjenital malfarmasyon gösterdiğinden, tedavi sırasında hamilelikten kaçınmak için tüm önlemler alınmalıdır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ilişkiden kaçınma tercih edilen bir doğum kontrol yöntemi olmadıkça, MOFECEPT tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi durdurduktan sonra altı hafta boyunca en az bir güvenilir doğum kontrol yöntemi (bkz. Bölüm 4.3) kullanılmalıdır. Başarısız doğum kontrol yöntemi ve istenmeyen gebelik potansiyelini en aza indirmek için eş zamanlı olarak birbirini tamamlayan iki doğum kontrol yöntemi tercih edilmelidir.

Erkeklerle yönelik doğum kontrolü tavsiyeleri için bölüm 4.6'ya bakınız.

Eğitim materyalleri:

Hastalarda mikofenolat mofetil ile fötal maruziyeti önlemek ve ek güvenlik bilgileri sağlamak amacıyla, sağlık mesleği mensuplarına eğitim materyalleri dağıtılacaktır. Eğitim materyalleri, mikofenolatın teratojenliği hakkında ayrıntılı bilgi vermekte, tedaviye başlamadan önce kontrasepsiyon yöntemleri hakkında öneriler ve gebelik testi gerekliliği hakkında yönlendirmeler içermektedir. Teratojenik risk ve gebelik önleme yöntemleri hakkındaki hasta bilgilendirme broşürünün tamamı hekim tarafından, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ve uygun olduğunda erkek hastalara da sağlanmalıdır.

Ek Önlemler:

Hastalar, mikofenolat ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 6 hafta boyunca kan bağışında bulunmamalıdır. Erkekler, mikofenolat ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 6 hafta boyunca sperm bağışında bulunmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asiklovir:

Mikofenolat mofetil asiklovir ile birlikte uygulandığında, MPAG (MPA'nın fenolik glukronidi) ve asiklovir plazma konsantrasyonlarının, her iki ilacın ayrı uygulanması ile görülenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. MPAG farmakokinetiğindeki değişiklikler (MPAG'de %8 artış) minimaldir ve klinik olarak önemli kabul edilmemektedir. Böbrek yetmezliğinde, hem MPAG ve hem de asiklovir plazma konsantrasyonları arttığından, mikofenolat mofetilin ve asiklovirin veya öncül ilaçlarının (örn. valasiklovir) tübüler sekresyon için birbiri ile yarışması ve her iki ilacın konsantrasyonlarının daha da artma potansiyeli vardır.

Antiasitler ve Proton Pompası İnhibitörleri (PPI):

Magnezyum ve alüminyum hidroksit gibi antiasitler ve lansoprazol ve pantoprazolün de içinde bulunduğu proton pompası inhibitörleri MOFECEPT ile beraber kullanıldığında mikofenolik asit maruziyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir. PPI kullanan MOFECEPT hastaları ile PPI kullanmayan MOFECEPT hastaları karşılaştırıldığında nakil reddi oranında veya greft kaybı oranında belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Bu veri, bu bulgunun tüm antiasitler için ekstrapolasyonunu destekler çünkü MOFECEPT'in magnezyum ve alüminyum ile beraber kullanımındaki maruz kalım azalması, MOFECEPT'in PPI'leri ile beraber kullanımındakine göre oldukça azdır.

Enterohepatik resirkülasyonuna etki eden tıbbi ürünler (ör: kolestiramin, siklosporin A, antibiyotikler)

MOFECEPT'in etkililiğini azaltma potansiyellerinden dolayı, enterohepatik resirkülasyona etki eden tıbbi ürünler ile beraber kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Kolestiramin:

4 gün, günde üç kez 4 g kolestiramin uygulanmış olan normal, sağlıklı gönüllülere 1.5 g mikofenolat mofetilin tek doz uygulanmasından sonra, MPA'nın EAA'sında %40 azalma saptanmıştır. Birlikte kullanım sırasında veya enterohepatik sirkülasyon ile etkileşen ilaçlar alınırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Siklosporin A:

Mikofenolat mofetil, siklosporin A (CsA) farmakokinetiğini etkilememiştir. Ancak MOFECEPT ve CsA'nın birlikte kullanımı kesilirse, MPA EAA'sında %30 oranında artış beklenmelidir. CsA, MPA'nın enterohepatik geri dönüşümü ile etkileşerek, MOFECEPT ve CsA ile tedavi uygulanan renal transplantasyon hastalarında MPA'ya maruziyetlerde sirolimus ya da belatacept ve benzer dozlarda MOFECEPT alan hastalara kıyasla %30-50 azalmaya neden olur (bkz. bölüm 4.4). Bunun aksine, hastalarda CsA'dan MPA'nın enterohepatik döngüsü ile etkileşmeyen immünosupresanlardan birine geçildiğinde MPA'ya maruziyette değişikliklerin olması beklenmelidir.

Bağırsakta β -glukuronidaz üreten bakteriyi elimine eden antibiyotikler (örn: aminoglikozid, sefalosporin, flurokinolon ve penisilin sınıfı antibiyotikler) MPAG/MPA enterohepatik dolaşımı etkileyebilir ve bu şekilde düşük sistemik MPA maruziyetine sebep olabilir. Bu antibiyotiklerle ilgili bilgi aşağıda mevcuttur:

Siprofloksasin veya amoksisilin/klavulanik asit

Oral siprofloksasin veya amoksisilin/klavulanik asit başlanmasından hemen sonraki günlerde böbrek nakli hastalarında doz öncesi MPA konsantrasyonlarında % 50 oranında azalma bildirilmiştir. Bu etkiler, antibiyotik kullanımına devam edilmesi ile azalma eğilimi göstermiş, antibiyotik kullanımının bırakılmasından sonra birkaç gün içinde kaybolmuştur. Doz öncesi seviyedeki değişiklikler genel MPA maruziyetindeki değişiklikleri tam olarak temsiletmeyebilir. Bu nedenle, greft disfonksiyonuna ait klinik kanıt olmaması durumunda MOFECEPT dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Ancak kombinasyon tedavisi boyunca ve antibiyotik tedavisinin hemen sonrasında yakın klinik izleme yapılmalıdır.

Norfloksasin ve metronidazol

MOFECEPT sağlıklı gönüllülerde ayrı ayrı norfloksasin veya metronidazol ile birlikte uygulandığında, önemli bir etkileşim gözlenmemiştir. Buna karşılık, norfloksasin veya metronidazol kombinasyonu, tek doz MOFECEPT sonrasında MPA maruziyetini % 30 oranında azaltmıştır.

Trimetoprim/sülfametoksazol

MPA'nın biyoyararlanımı üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Glukuronidasyonu etkileyen diğer tıbbi ürünler (örn: isavukonazol, telmisartan)

MPA'nın glukuronidasyonunu etkileyen ilaçların birlikte kullanımı, MPA maruziyetini değiştirebilir. Bu nedenle, MOFECEPT'in bu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilmelidir.

Isavukonazol

Isavukonazol ile birlikte uygulandığında MPA EAA_{0-∞}'da %35 artış gözlenmiştir.

Telmisartan:

Telmisartan ile MOFECEPT'in eşzamanlı olarak uygulanması, MPA konsantrasyonlarında yaklaşık %30 azalmaya neden olmuştur. Telmisartan, PPAR gamma (peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gamma) ekspresyonunu artırarak ve bunun sonucunda UGT1A9 ekspresyonunda ve aktivitesinde meydana gelen artış ile, MPA'nın eliminasyonunu değiştirir. Eşzamanlı olarak telmisartan uygulaması yapılan ve yapılmayan MOFECEPT hastaları arasında transplant reddi oranları, greft kaybı oranları ya da advers olay profilleri açısından karşılaştırma yapıldığında, farmakokinetik ilaç-ilac etkileşiminin herhangi bir klinik sonucu görülmemiştir.

Gansiklovir:

Oral mikofenolat mofetilin ve i.v. gansiklovirin tavsiye edilen dozlarının tek doz uygulanması ile yapılan çalışmanın sonuçlarına ve mikofenolat mofetil (MMF) (bkz. bölüm 5.2 ve bölüm 4.4) ile gansiklovirin farmakokinetiği üzerine renal bozukluğun bilinen etkilerine dayanarak; renal tübüler sekresyon mekanizması için yarışan bu iki ajanın birlikte kullanılmasının MPAG ve gansiklovir konsantrasyonlarının artmasına sebep olacağı görüşüne varılmıştır. MPA farmakokinetiğinin önemli ölçüde değişmesi beklenmez ve MMF doz ayarlamasına gerek yoktur. MMF ve gansiklovirin veya öncül ilaçlarının (örn. valgansiklovir) birlikte kullanıldığı böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Oral kontraseptifler:

Oral kontraseptiflerin farmakokinetiği, ve farmakodinamiği, MOFECEPT uygulamasından etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Rifampisin:

Aynı zamanda siklosporin almayan hastalarda, MOFECEPT ve rifampisinin birlikte alımı ile MPA maruziyetinde (EAA₀₋₁₂) %18 ila %70 arasında bir azalma gözlenmiştir. Bu nedenle ilaçlar birlikte kullanılırken, MPA maruziyet seviyelerinin izlenmesi ve klinik etkinlik sağlanması amacıyla MOFECEPT dozlarının ayarlanması önerilmektedir.

Sevelamer:

Sevelamer ve MOFECEPT'in erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda birlikte alımı, herhangi bir klinik sonuç görülmezsizin (örn. greft reddi) MPA C_{maks} ve EAA₀₋₁₂'sını sırasıyla %30 ve %25 azaltmıştır. Ancak MPA absorpsiyonu etkisini minimize etmek için, MOFECEPT'in sevelamer alımından 1 saat önce veya 3 saat sonra verilmesi tavsiye edilmektedir. MOFECEPT'in sevelamer dışındaki fosfat bağlayıcıları ile kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Takrolimus

MOFECEPT ve takrolimus kullanmaya başlayan karaciğer transplantasyonu hastalarında, takrolimusun beraber kullanımının MPA'nın EAA veya C_{maks}'ına etkisi olmamıştır. Bu durumun tersine, takrolimus alan karaciğer transplantasyonu hastalarına çoklu MOFECEPT dozları (günde iki defa 1,5g) uygulandığında, takrolimus EAA'sında yaklaşık % 20 artış olmuştur. Ancak, böbrek transplantasyonu hastalarında takrolimus konsantrasyonları MOFECEPT'ten etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşılar:

Bozulmuş immun yanıtı olan hastalara canlı aşılar verilmemelidir. Diğer aşılara antikor yanıtı da azalmış olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Potansiyel etkileşimler

Maymunlarda, probenesidin mikofenolat mofetil ile birlikte kullanımı MPAG'nın plazma EAA'sını 3 kat arttırmıştır. Böbrekten tübüler sekresyonla atıldığı bilinen diğer ilaçlar MPAG ile yarışabilir ve MPAG'nin veya tübüler sekresyonla atılan diğer ilacın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOFECEPT, kullanırken gebelikten kaçınılmalıdır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, kaçınma tercih edilen bir doğum kontrol yöntemi olmadıkça, MOFECEPT tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi durdurduktan sonra altı hafta boyunca en az bir güvenilir doğum kontrol yöntemi (bkz. Bölüm 4.3) kullanılmalıdır. Eş zamanlı olarak iki tane birbirini tamamlayan doğum kontrol yöntemi tercih edilmektedir.

Gebelik dönemi

MOFECEPT'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

MOFECEPT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

MOFECEPT, organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda gebelik sırasında kontrendikedir. Gebelikte istenmeyen kullanım ihtimalini ortadan kaldırmak için negatif gebelik testi sonucu elde edilmeden tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme potansiyeli olan kadın hastalar tedavinin başında gebelik kaybı ve konjenital malformasyonlar gibi risklerde artış konusunda bilgilendirilmeli ve kendilerine gebelik önleme ve planlama hakkında danışmanlık hizmeti sağlanmalıdır.

MOFECEPT tedavisine başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, embriyonun mikofenolata istenmeyen maruziyetini önlemek için gebelik testi yapmalıdır. En az 25 mIU/mL'lik hassasiyete sahip iki serum veya idrar bazlı gebelik testi önerilmektedir; ikinci test ilkinden 8-10 gün sonra ve mikofenolat mofetil uygulamaya başlamadan hemen önce yapılmalıdır. Ölen donörlerden gelen transplantlar için, tedavinin başlamasından önce 8-10 gün arayla iki testin yapılması mümkün değilse (nakledilecek organ mevcudiyetinin zamanlaması nedeniyle), tedaviye başlamadan hemen önce bir gebelik testi yapılmalı ve 8-10 gün sonra bir başka test daha gerçekleştirilmelidir. Gebelik testleri klinik olarak gerekli oldukça tekrarlanmalıdır (örn., doğum kontrolünde bir atlama olduğunun bildirilmesi durumunda). Tüm gebelik testlerinin sonuçları hasta ile incelenmelidir. Gebelik gerçekleşmesi durumunda hastaların hekimleri ile hemen iletişime geçmesi yönünde talimat verilmelidir.

Mikofenolat güçlü bir insan teratojenidir; gebelik sırasında maruziyet durumunda spontan düşükler ve konjenital malformasyonlar gibi risklerde artışa sebep olur;

- Solid organ nakli hastalarında, gebelikte mikofenolat mofetile maruz kalma durumunda gözlenen spontan düşük oranı %45 ila %49 olarak bildirilmişken bu oran mikofenolat mofetil haricinde immünosupresanlar ile tedavi edilen hastalarda %12 ila %33 arasındadır.
- Literatür raporlarına dayanarak gebelik sırasında mikofenolat mofetile maruz kalan kadınlarda canlı doğumların %23'ü ila %27'sinde malformasyonlar gözlenmiştir (bu oran genel popülasyondaki canlı doğumlarda %2 ila %3 ve mikofenolat mofetil haricinde immünosupresanlar ile tedavi edilen solid organ nakli hastalarındaki canlı doğumlarda yaklaşık %4 ila %5'tir).

Gebelik sırasında diğer immünosupresanlar ile birlikte MOFECEPT'e maruz kalan hastaların çocuklarında pazarlama sonrasında multipl malformasyon bildirimleri dahil

olmak üzere konjenital malformasyonlar gözlenmiştir. Aşağıda verilen malformasyonlar en sık bildirilenlerdir:

- Kulakta anormallikler (örn. anormal oluşum veya eksik dış/orta kulak), dış kulak yolu atrezisi
- Atriyal ve ventriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları
- Yarık dudak, yarık damak, göz çukurunda mikrognati ve hipertelorizm gibi yüz malformasyonları
- Gözde anormallikler (örn. kolobom)
- Parmaklarda malformasyonlar (örn. polidaktili, sindaktili)
- Trake-Özofagus malformasyonları (örn. özofagus atrezisi)
- Ayırık omurga gibi sinir sistemi malformasyonları
- Renal anormallikler

Buna ek olarak aşağıdaki malformasyonlara dair izole raporlar bildirilmiştir:

- Mikroftalmi
- Konjenital koroid pleksus kisti
- Septum pellucidum agenezisi
- Koku siniri agenezisi

Laktasyon dönemi

Mikofenolat emzirme döneminde kontrendikedir.

Mikofenolat mofetil'in emziren sıçanlarda süte geçtiği gösterilmiştir, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirilen bebeklerdeki mikofenolat mofetil'e karşı oluşabilecek potansiyel advers etki riski nedeniyle MOFECET emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Erkekler

Sınırlı klinik kanıtlar, babanın mikofenolat mofetile maruziyetini takiben malformasyon ya da düşük riskinde bir artışa işaret etmemektedir.

MPA güçlü bir teratojendir. MPA'nın spermde mevcut olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvan verilerine dayanan hesaplamalar, potansiyel olarak kadına aktarılabilecek maksimum MPA miktarının çok az olduğunu, dolayısıyla bunun bir etkiye yol açması ihtimalinin çok düşük olduğunu göstermektedir. Mikofenolatın hayvan çalışmalarında insan terapötik maruziyetini az miktarda aşan konsantrasyonlarda genotoksik olduğu gösterilmiştir; dolayısıyla sperm hücreleri üzerinde genotoksik etki riski tamamen olasılık dışı bırakılamaz.

Bu nedenle aşağıdaki önlemlerin alınması önerilir: Cinsel olarak aktif erkek hastalar veya onların kadın partnerlerinin, erkek hastanın tedavisi sırasında ve mikofenolat mofetilin kesilmesinden sonra en az 90 gün boyunca güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmektedir. Üreme potansiyeline sahip erkek hastalar, baba olmanın potansiyel risklerinin farkında olmalı ve bu riskleri yetkili bir sağlık profesyoneli ile tartışmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MOFECEPT araç ve makine kullanımı üzerinde orta derecede bir etkiye sahiptir.

MOFECEPT uyuşukluğa, konfüzyona, baş dönmesine, titreme veya hipotansiyona neden olabilir, dolayısıyla hastaların araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tahmini toplam 1557 hasta, akut organ reddinin önlenmesinde beş klinik çalışma sırasında mikofenolat mofetil aldı. Bunlardan 991'i üç böbrek çalışmasına, 277'si bir hepatik çalışmaya, 289'u bir kardiyak çalışmasına dahil edilmiştir. Azatiyoprin karaciğer ve kalp çalışmalarında ve böbrek çalışmalarının ikisinde karşılaştırmalı olarak kullanılırken diğer böbrek çalışması plasebo kontrollüdür. Tüm çalışma kollarındaki hastalara ayrıca siklosporin ve kortikosteroid verilmiştir. Mikofenolat mofetil ile pazarlama sonrası boyunca bildirilen advers reaksiyon tipleri ile kontrollü böbrek, kalp ve karaciğer nakli çalışmalarında görülen advers reaksiyon tipleri benzerdir.

Mikofenolat mofetil'in siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine olarak kullanımıyla ilişkili yaygın ve/veya ciddi advers reaksiyonlar arasında diyare, lökopeni, sepsis ve kusma yer almaktadır. Bazı enfeksiyon türlerinin görülme sıklığının daha yüksek olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo listesi

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre frekansları ile birlikte Tablo 1'de listelenmiştir. Her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen görülme sıklığı kategorisi, aşağıdaki kurala dayanmaktadır: çok yaygın ($> 1/10$), yaygın ($> 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($> 1/1.000$ ile $< 1/100$), seyrek ($> 1/10.000$ ile $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$). Belirli advers reaksiyonların sıklığında gözlenen büyük farklılıklar nedeniyle, farklı nakil endikasyonları arasında böbrek, karaciğer ve kalp nakil hastaları için görülme sıklığı ayrı olarak sunulmuştur.

Tablo 1 Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilen advers reaksiyonların özeti

Advers reaksiyonları (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Böbrek nakli n= 991	Karaciğer nakli n=277	Kalp nakli n= 289
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Bakteriyel enfeksiyonlar	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Fungal enfeksiyonlar	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Protozoal enfeksiyonlar	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Viral enfeksiyonlar	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
İyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil)			

olmak üzere)			
Benign neoplazması	cilt	Yaygın	Yaygın
Lenfoma		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Lenfoproliferatif bozukluk		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Neoplazma		Yaygın	Yaygın
Cilt kanseri		Yaygın	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi		Çok yaygın	Çok yaygın
Saf kırmızı hücre aplazisi		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kemik iliği yetmezliği		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Ekimoz		Yaygın	Çok yaygın
Lökositoz		Yaygın	Çok yaygın
Lökopeni		Çok yaygın	Çok yaygın
Pansitopeni		Yaygın	Yaygın olmayan
Psödolenfoma		Yaygın olmayan	Yaygın
Trombositopeni		Yaygın	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Hipersensitivite		Yaygın olmayan	Yaygın
Hipogamaglobülinemi		Yaygın olmayan	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Asidoz		Yaygın	Çok yaygın
Hiperkolesterolemi		Çok yaygın	Çok yaygın
Hiperglisemi		Yaygın	Çok yaygın
Hiperkalemi		Yaygın	Çok yaygın
Hiperlipidemi		Yaygın	Çok yaygın
Hipokalsemi		Yaygın	Çok yaygın
Hipokalemi		Yaygın	Çok yaygın
Hipomagnezemi		Yaygın	Çok yaygın
Hipofosfatemi		Çok yaygın	Yaygın
Hiperürisemi		Yaygın	Çok yaygın
Gut		Yaygın	Çok yaygın
Kilo kaybı		Yaygın	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar			
Konfüzyon durumu		Yaygın	Çok yaygın
Depresyon		Yaygın	Çok yaygın
Uykusuzluk		Yaygın	Çok yaygın
Ajitasyon		Yaygın olmayan	Yaygın
Anksiyete		Yaygın	Çok yaygın
Anormal düşünme		Yaygın olmayan	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş dönmesi		Yaygın	Çok yaygın
Baş ağrısı		Çok yaygın	Çok yaygın
Hipertoni		Yaygın	Çok yaygın
Parestezi		Yaygın	Çok yaygın

Uyuklama	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Tremor	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Konvülsiyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Disguzi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
Kardiyak hastalıklar			
Taşikardi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Vasküler hastalıklar			
Hipertansiyon	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipotansiyon	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Lenfosit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Venöz tromboz	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Vazodilatasyon	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Solunum, göğüs bozuluklukları ve mediastinal hastalıklar			
Bronşektazi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Öksürük	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Dispne	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
İnterstitiyel akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Çok seyrek
Plevral efüzyon	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Pulmoner fibroz	Çok seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar			
Abdominal distansiyon	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Abdominal ağrı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Kolit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kabızlık	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
İştah azalması	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Diyare	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Dispepsi	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Özofajit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Geğirme	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
Şişkinlik	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Gastrit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal kanama	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gastrik ülser	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Dişeti hiperplazisi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
İleus	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Ağız ülseri	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Bulantı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Pankreatit	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Stomatit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kusma	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hepatobiliyer hastalıklar			
Kanda alkali fosfataz yükselmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kanda laktat dehidrojenaz yükselmesi	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok yaygın
Karaciğer	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

enzimlerinde yükselme			
Hepatit	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Sarılık	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Akne	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Alopesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Döküntü	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Deri hipertrofisi	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Artralji	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Kas zayıflığı	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Kanda kreatinin yükselmesi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Kanda üre yükselmesi	Yaygın olmayan	Çok yaygın	Çok yaygın
Hematüri	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Böbrek yetmezliği	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Asteni	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Titreme	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Ödem	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Fıtık	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Rahatsızlık	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Ağrı	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Ateş	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

Not: 991 (günlük 2 g/3 g MOFECEPT), 289 (günlük 3 g MOFECEPT) ve 277 (günlük 2 g IV/3 g oral MOFECEPT) hasta sırasıyla böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu sonrası reddin önlenmesi amacı ile Faz III çalışmalarda tedavi edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Maligniteler:

İlaç kombinasyonları içeren immunosupresan tedavi uygulanan tüm hastalarda olduğu gibi, immunosupresan tedavinin bir parçası olarak MOFECEPT alan hastalar, lenfoma ve özellikle deride olmak üzere, diğer malignitelerin gelişimi açısından artmış risk altındadır (bkz. bölüm 4.4.).

Böbrek ve kalp transplantasyonu hastalarındaki üç yıllık güvenlik verileri, malignite sıklığında, 1 yıllık verilere oranla beklenmedik bir değişiklik göstermemiştir. Karaciğer transplantasyonu hastaları bir ile üç yıl boyunca takip edilmiştir.

Enfeksiyonlar

İmmunosupresanlarla tedavi edilen tüm hastalar, fırsatçı ajanların ve gizli viral reaktivasyonun neden olduğu enfeksiyonlar dahil olmak üzere artmış bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların (bazıları ölümcül sonuçlara yol açabilir) riski altındadır. Toplam immunsupresif yük ile risk artar (bkz. Bölüm 4.4). En ciddi enfeksiyonlar, sepsis, peritonit, menenjit, endokardit, tüberküloz ve atipik mikobakteriyel enfeksiyondur. En az bir yıl boyunca takip edilen, diğer immunosupresanlarla birlikte

MOFECEPT (günlük 2 g veya 3 g) alan böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlar mukokütanöz kandida, CMV viremi/sendromu ve Herpes simpleks'tir. CMV viremi/sendromlu hastaların oranı %13,5'tir. BK virüsüne bağlı nefropatinin yanısıra JC virüsüne bağlı progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) vakaları, MOFECEPT dahil olmak üzere immunosupresanlarla tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

Kan ve lenfatik bozukluklar

Lökopeni, anemi, trombositopeni ve pansitopeni dahil olmak üzere sitopeni, mikofenolat mofetil ile ilişkili bilinen risklerdir ve enfeksiyon ve kanamaların oluşmasına yol açabilir veya katkıda bulunabilir (bkz. Bölüm 4.4). Agranülositoz ve nötropeni bildirilmiştir, bu nedenle, MOFECEPT kullanan hastaların düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan aplastik anemi ve kemik iliği yetmezliği bildirilmiştir. MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda, kazanılmış Pelger-Huet anomalisi dahil, izole anormal nötrofil morfolojisi vakaları görülmüştür. Bu değişiklikler bozulmuş nötrofil fonksiyonu ile ilişkili değildir. Bu değişiklikler hematolojik araştırmalarda nötrofillerin olgunluk durumlarında 'sola kayma' gösterebilir, bu da MOFECEPT kullanan hastalar gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören hastalarda enfeksiyon belirtisi olarak yanlış bulgulara neden olabilir.

Gastrointestinal bozukluklar

En ciddi gastrointestinal bozukluklar, mikofenolat mofetil ile ilişkili riskler olarak bilinen ülserasyon ve kanamadır. Ağız, özofegal, gastrik, duodenal ve intestinal ülserler genellikle hemoraji ile komplike olur, hematez, melena ve hemorajik gastrit ve kolit formları pivotal klinik çalışmalarda sıklıkla bildirilmiştir. En yaygın gastrointestinal bozukluklar ise diyare, bulantı ve kusma şeklindeydi. MOFECEPT ile ilişkili diyare hastalarında endoskopik incelemede izole intestinal villöz atrofi vakaları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık

Anjiyonörotik ödem ve anafilaktik reaksiyon dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Gebelik, postpartum ve perinatal durumlar

Özellikle ilk trimestırda, mikofenolat mofetile maruz kalan hastalarda spontan düşük vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Konjenital bozukluklar

Diğer immunosupresanlar ile birlikte MOFECEPT'e maruz kalan hastaların çocuklarında pazarlama sonrasında konjenital malformasyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

MOFECEPT ile birlikte diğer immunosupresan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, bazen ölümcül olabilen interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibroz vakaları bildirilmiştir. Ayrıca çocuklarda ve yetişkinlerde bronşektazi vakaları bildirilmiştir.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

MOFECEPT ile birlikte diğer immunosupresan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda hipogammaglobulinemi bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Periferik, yüz ve skrotal ödem dahil olmak üzere ödem, pivotal çalışmalar sırasında çok yaygın olarak bildirilmiştir. Miyalji, boyun ve sırt ağrısı gibi kas-iskelet sistemi ağrısı da çok yaygın olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 18 yaş arası, oral yoldan günde 2 kez 600 mg/m² mikofenolat mofetil verilen 92 pediyatrik hastayı kapsayan klinik çalışmadaki advers reaksiyonların tipi ve görülme sıklığı genellikle günde 2 kez 1 g mikofenolat mofetil verilen yetişkinleri kapsayan çalışmada görülenlere benzemektedir. Ancak diyare, sepsis, lökopeni, anemi ve enfeksiyonu içeren, tedaviye bağlı advers etkilerin özellikle 6 yaş altındaki pediyatrik hastalardaki görülme sıklığı yetişkinlere göre daha fazladır.

Geriyatrik popülasyon Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) genellikle bağışıklık durumunun baskılanmasına bağlı olarak advers reaksiyon riski daha fazladır. Mikofenolat mofetil'i bağışıklık durumunu baskılayıcı kombine tedavinin bir parçası olarak kullanan yaşlı hastalarda genç yaştakilere oranla bazı enfeksiyonların (sitomegalovirüs dokulara yayılan hastalık dahil), gastrointestinal kanama ve pulmoner ödem görülme riski daha yüksektir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mikofenolat mofetilin doz aşımı raporları, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyim süresince alınmıştır. Bu vakaların çoğunda, herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Advers olayların bildirildiği doz aşımı durumlarında ise olaylar ilacın bilinen güvenilirlik profili ile uyumlu olmuştur.

Mikofenolat mofetil doz aşımının, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanması ve enfeksiyon ve kemik iliği baskılanma eğiliminin artması ile sonuçlanması beklenmektedir (bkz. bölüm 4.4). Eğer nötropeni gelişirse, MOFECEPT kullanımı kesilmeli veya doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

MPA ve MPAG'nin klinik olarak anlamlı miktarlarının hemodiyaliz ile uzaklaştırılması beklenmez. Kolestiramin gibi safra asidi sekestranları, ilacın atılımını artırarak MPA'yı uzaklaştırabilir (bkz. bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, selektif immunosupresanlar

ATC kodu: L04AA06

Etki mekanizması

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MPA) 2-morfolinoetil esteridir. MPA, inozin monofosfat dehidrogenazın (IMPDH) güçlü, selektif, kompetitif olmayan ve geri dönüşlü bir inhibitörüdür ve böylelikle guanozin nükleotid sentezinin *de novo* yolunu DNA ile birleşmeksizin inhibe eder. MPA'nın lenfositler üzerine sitotoksik etkileri, diğer hücrelere yönelik olandan daha güçlüdür, çünkü T ve B lenfositleri, proliferasyonları için pürinlerin *de novo* sentezine kritik derecede bağımlıyken, öteki hücre tipleri başka yollar kullanabilirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral ve intravenöz uygulamanın ardından, mikofenolat mofetil hızlı ve yaygın biçimde emilir ve aktif metabolit olan MPA'ya presistemik metabolizasyonu tamamlanır. Böbrek transplantasyonundan sonraki akut reddin önlenmesi, mikofenolat mofetil'in immunosupresan etkisinin MPA konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. MPA EAA'ı esas alındığında, oral mikofenolat mofetilin ortalama biyoyararlanımı, i.v. mikofenolat mofetile göre %94'tür. Mikofenolat mofetil böbrek transplantasyonu hastalarında günde iki defa 1,5 g dozda uygulandığında, besinlerin mikofenolat mofetilin emilimi (MPA EAA) üzerinde bir etkisi olmamıştır. Ancak besinlerin varlığında MPA Cmaks'ında %40 oranında düşüş yaşanmıştır. Mikofenolat mofetil oral uygulamadan sonra sistemik olarak ölçülebilir.

Dağılım:

Plazma MPA konsantrasyonlarındaki ikincil artışlar, enterohepatik resirkülasyonla (ikinci dolaşım) uyumlu biçimde, genellikle doz uygulamasından yaklaşık 6-12 saat sonra görülür. MPA'nın EAA'ındaki yaklaşık %40'lık azalma, enterohepatik resirkülasyonun kesintiye uğramasıyla uyumlu biçimde, kolestiraminin (günde üç kez 4 g) birlikte uygulanmasıyla bağlantılıdır.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, MPA plazma albüminine %97 oranında bağlanır.

Biotransformasyon:

MPA, inaktif fenolik glukuronid MPA'yı (MPAG) oluşturacak biçimde, öncelikle glukuronil transferaz (UGT1A9 izoformu) ile konjuge olur. *In vivo* koşullarda, MPAG enterohepatik resirkülasyon yoluyla serbest MPA'ya dönüşür. Minör bir açılglukuronid de (AcMPAG) oluşur. AcMPAG farmakolojik olarak aktiftir ve MMF'nin yan etkilerinden bazılarında (diyare, lökopeni) sorumlu olduğundan kuşku lanılmaktadır.

Eliminasyon:

İhmal edilebilir miktarda ilaç (dozun $< \% 1$ 'i), idrarla MPA olarak atılır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş mikofenolat mofetilin oral yolla uygulanması, uygulanan dozun idrarla $\%93$ ve feçesle $\%6$ 'lık oranlarda tamamen atılması ile sonuçlanır. Bu dozun çoğu (yaklaşık $\%87$ 'si) idrarla MPAG olarak atılır.

Klinikte karşılaşılan konsantrasyonlarda MPA ve MPAG hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz; ancak yüksek MPAG konsantrasyonlarında ($>100 \mu\text{g/mL}$), küçük miktarlarda MPAG uzaklaştırılır. Safra asidi sekestranları (örn. Kolestiramin), ilacın enterohepatik dolaşımıyla etkileşerek MPA'nın EAA'nı azaltır (bkz. bölüm 4.9).

MPA'nın dispozisyonu bazı taşıyıcılara bağlıdır. Organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP'ler) ve çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2) MPA'nın dispozisyonunda rol oynamaktadır; OATP izoformları, MRP2 ve meme kanseri direnç proteini (BCRP), glukuronidlerin biliyer atılımı ile ilişkili taşıyıcılardır. Çoklu ilaç direnci proteini 1 de (MDR1) MPA'yı taşıma yetisine sahiptir; ancak katkısı emilim prosesi ile sınırlı görünmektedir. MPA ve metabolitleri, böbrekte renal organik anyon taşıyıcıları ile güçlü düzeyde etkileşir.

Transplantasyondan hemen sonraki (<40 gün) böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında, geç nakil dönemiyle (nakilden 3-6 ay sonra) karşılaştırıldığında, MPA'nın EAA'sı yaklaşık $\%30$, C_{maks} 'ı (maksimum konsantrasyon) ise yaklaşık $\%40$ daha düşüktür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, günde iki kez $1,5 \text{ g}$ dozunda uygulanan mikofenolat mofetilin emilim miktarı (MPA EAA) üzerine, besinlerin hiçbir etkisi olmamıştır. Ancak besin varlığında, MPA'nın C_{maks} 'ı $\%40$ kadar azalmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Bir tek-doz çalışmasında (her grupta 6 denek), ağır böbrek işlev bozukluğu olan (glomerüler filtrasyon hızı $<25 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) olgularda, oral dozdan sonraki ortalama plazma MPA EAA'ları, normal sağlıklı olgularda veya böbrek işlev bozukluğu daha az derecede olanlarda gözlenenden $\%28-75$ daha fazla olmuştur. Ancak ağır böbrek bozukluğu olan olgularda tek doz ortalama MPAG EAA'ı, böbrek işlev bozukluğu hafif derecede olan olgulardan ve normal sağlıklı bireylerden 3-6 kat daha fazla olmuştur. Bu, MPAG'nin bilinen renal eliminasyonu ile uyumludur. Ağır kronik böbrek işlev bozukluğu olan kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında, çalışma yapılmamıştır.

Böbrek greft işlevi geciken hastalar

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda ortalama MPA ($E_{\text{AA0-12 saat}}$)'ı, böbrek greft işlevi gecikmemiş transplantasyon sonrası hastalardaki ile benzer düzeydedir, ortalama plazma MPAG ($E_{\text{AA0-12 saat}}$) ise 2-3 kat daha yüksektir. Gecikmiş böbrek greft fonksiyonu olan hastalarda, MPA'nın plazma serbest fraksiyonu ve konsantrasyonunda geçici bir artış olabilir. MOFECET dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı gözlenmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Alkolik sirozu olan gönüllülerde, genel olarak MPA ve MPAG farmakokinetikleri parenkimal karaciğer hastalığından göreceli olarak etkilenmemiştir. Karaciğer hastalığının bu süreçlere etkileri, büyük olasılıkla özel bir hastalığa bağlıdır. Ağırlıklı olarak biliyer hasarın olduğu karaciğer hastalığı (primer biliyer siroz gibi), farklı bir etki gösterebilir.

Pediyatrik hastalar:

Günde iki kez oral yoldan, 600 mg/m² (maksimum günde 2 kez 1 g'a kadar) mikofenolat mofetil verilen 49 pediatrik böbrek transplantasyon hastasında (2 ila 18 yaş arası) farmakokinetik parametreler değerlendirilmiştir. Bu dozla, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde, günde 2 kez 1 g mikofenolat mofetil alan yetişkin böbrek hastalarınınkine benzer bir MPA EAA'na ulaşılmıştır. Farklı yaş gruplarındaki MPA EAA değerleri, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde benzer olmuştur.

Geriatrik hastalar:

Mikofenolat mofetilin ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş), genç nakil hastalarına kıyasla değişmediği bulunmuştur.

Oral kontraseptifler:

Mikofenolat mofetil ile birlikte kullanımda oral kontraseptiflerin farmakokinetiği etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5). Mikofenolat mofetil (günde 2 kez 1 g) ile birlikte etilnilestradiol (0,02 mg ila 0,04 mg) ve levonorgestrel (0,05 mg ila 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) veya gestoden (0,05 mg ila 0,10 mg) içeren kombine bir oral kontraseptifin birlikte kullanıldığı 18 transpantasyonsuz (immünosüpresan kullanmayan) kadın hastanın 3 ardışık adet döngüsü boyunca yapılan bir çalışmada, mikofenolat mofetil'in oral kontraseptiflerin ovülasyonu baskılaması üzerine bir etkisi görülmemiştir. LH, FSH ve progesteron serum seviyeleri anlamlı şekilde etkilenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deneyisel çalışmalarda, mikofenolat mofetil tümorojenik olmamıştır. Hayvanlardaki karsinojenisite çalışmalarında test edilen en yüksek dozlar, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya C_{maks}) 2- 3 katı ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya C_{maks}) 1.3-2 katı ile sonuçlanmıştır.

İki genotoksisite analizi (*in vitro* fare lenfoma analizi ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testi) mikofenolat mofetilin kromozom sapmalarına neden olma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bu etkiler farmakodinamik etki mekanizmasına (hassas hücrelerdeki nükleotid sentezinin inhibisyonu gibi) bağlı olabilir. Gen mutasyonunu tespit eden diğer *in vitro* testler genotoksik aktivite göstermemiştir.

20 mg/kg/güne kadar oral dozlarda mikofenolat mofetil'in erkek sıçanların fertiliteleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 2-3 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 1,3-2 katıdır. Sıçanlarda yapılan bir dişi üreme ve fertilitate çalışmasında 4,5 m/kg/günlük oral doz ile anneye bağlı toksisite gelişmezken, birinci kuşak yavrularda bozukluklara (anoftalmi, agnatia ve hidrosefali) neden

olmuştur. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,5 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,3 katıdır. Üreme ve fertilité parametreleri üzerinde bireyde veya sonraki nesillerde hiçbir etkiye rastlanmamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında, annede toksisite gelişmediği halde, sıçanlarda 6 mg/kg/gün dozda (anoftalmi, agnati, hidrocefali) ve tavşanlarda 90 mg/kg/gün dozda (ektopia cordis ve ektopik böbrek gibi kardiyovasküler ve renal anomaliler, diafragmatik ve umbilikal herni) malformasyonlar ve fetal rezorpsiyonlar gerçekleşmiştir. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,5 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,3 katıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Hematopoietik ve lenfoid sistemler, mikofenolat mofetil ile sıçanlarda, farelerde, köpeklerde ve maymunlarda yürütülen toksikolojik çalışmalarda etkilenen primer organlardır. Bu etkiler, böbrek transplantasyon alıcılarında önerilen 2 g/gün'lük dozdaki klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyelerinde oluşmuştur. Gastrointestinal etkiler, köpeklerde önerilen dozlardaki klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyelerinde gözlenmiştir. Gastrointestinal ve böbrek etkileri dehidrasyon ile tutarlı olarak, maymunlarda en yüksek dozda gözlenmiştir (klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyeleri). Mikofenolat mofetilin klinik olmayan toksisite profili, artık hasta popülasyonuna daha ilişkili güvenilirlik verileri sağlayan insan klinik çalışmalarında gözlenen advers olaylar ile uyumludur (bkz. bölüm 4.8).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K-90
Magnezyum stearat
Opadry Y-5R 10272A Levander*
* Hidroksipropil selüloz
Titanyum dioksit
FD&C Mavi #2 Alüminyum lak
Polietilen glikol
Hipromelloz
Demir oksit kırmızı
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. Işıktan koruyunuz

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, 50 ve 150 film tablet içeren blisterler ve kullanma talimatı.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve farelerde teratojenik etkilere yol açtığı için MOFECEPT film kaplı tabletler ezilmemelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

226/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:22.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ