

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELLCEPT 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kapsül 250 mg mikofenolat mofetil içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Oblong, mavi/kahve renkte, kapsül kılıfının üst kısmında "CellCept 250" alt kısmında "Roche" yazısı bulunan sert kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CELLCEPT, allojen böbrek nakli alıcısı hastalarda, akut organ reddinin profilaksisi ve ilk veya refrakter organ reddi tedavisinde endikedir.

CELLCEPT, allojen kalp nakli yapılan hastalarda, akut organ reddinin profilaksisinde endikedir. Tedavi edilen popülasyonda mikofenolat mofetil (MMF), transplantasyondan sonraki ilk yılda sağkalımı iyileştirmiştir.

CELLCEPT, allojen karaciğer nakli yapılan hastalarda akut organ reddinin profilaksisinde endikedir.

CELLCEPT bir kalsinörin inhibitörü ve/veya kortikosteroidle aynı anda kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, transplantasyon konusunda uzman kişiler tarafından başlatılmalı ve takibi yapılmalıdır.

Böbrek transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler:

Tedavi 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 iki kez verilir (günde maksimum 2 g). CELLCEPT 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) mikofenolat mofetil kapsül verilebilir. Vücut yüzeyi $1,5 \text{ m}^2$ 'den fazla olan hastalara günde 2 kez 1 g (günde 2 g) mikofenolat mofetil kapsül verilebilir. Bu yaş aralığındaki hastalarda advers etki görülme sıklığı yetişkinlere oranla daha fazla olduğundan (bkz. Bölüm 4.8), 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:

Tedavi, 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:

Intravenöz (IV) CELLCEPT karaciğer transplantasyonu takiben ilk 4 gün verilmeli ve tolere edilebildiği andan itibaren oral CELLCEPT'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; CELLCEPT dozunun azaltılmasına veya kesilmesine gerek yoktur. CELLCEPT'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 kapsülün içeriğindeki tozun deri veya mukozal membranlarla direkt temas etmemesinden veya tozun inhalasyonundan kaçınmak için kapsüller açılmamalı veya ezilmemelidir. Eğer bu tip bir temas gerçekleşirse, ilgili bölge su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır; gözler sadece su ile iyice yıkanmalıdır.

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 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 parankim karaciğer hastalığı olan böbrek transplantasyonu hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ciddi hepatik parankim 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/m²'dir ve günde iki kez verilir (günde maksimum 2 g). CELLCEPT, sadece vücut yüzeyi 1,5 m²'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 güvenliik ve etkililik ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bilgiler doz önerisinde bulunmak için yeterli olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popölasyon:

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

- CELLCEPT; mikofenolat mofetil, mikofenolik asit veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır. CELLCEPT'e karşı hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).
- CELLCEPT, yüksek derecede etkili 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 CELLCEPT tedavisi uygulanmadan önce gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda CELLCEPT gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- CELLCEPT emziren kadınlara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neoplazmalar

İlaç kombinasyonları içeren immunsupresif tedavi uygulanan tüm hastalarda olduğı gibi, immunsupresif tedavinin bir parçası olarak CELLCEPT alan hastalar, lenfoma ve özellikle deride olmak üzere, diğeri malignitelerin gelişimi açısından artmış risk altındadır (bkz. Bölüm 4.8). Bu risk, herhangi bir spesifik ajanın kullanılmasından çok, immunosupresyonun yoğunluk ve süresi ile ilişkili görünmektedir.

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

Enfeksiyonlar

CELLCEPT 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 bağılı nöropati, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)) neden olduğı enfeksiyonlar dahildir. İmmunosupresan tedavisi gören taşıyıcı hastalarda Hepatit B veya Hepatit C reaktivasyonu sonucu Hepatit vakaları bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla total immunosupresan yükün fazlalığıyla ilişkilidir ve ciddi veya ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hekimler, böbrek fonksiyonu bozulmakta olan ve nörolojik semptomları olan immunsuprese hastalarda bu durumu ayırıcı

tanıda dikkate almalıdırlar. Mikofenolik asit, B ve T lenfositleri üzerinde sitostatik bir etkiye sahiptir, bu nedenle COVID-19'un şiddeti artabilir ve uygun klinik aksiyon düşünülmelidir.

CELLCEPT'i, diğer immunosupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak hipogammaglobulinemi görüldüğü raporlanmıştır. Bu vakaların bazılarında CELLCEPT tedavisinden alternatif immunosupresan tedavilere geçildiğinde serum IgG düzeyleri normale dönmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü CELLCEPT 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.

CELLCEPT'i, diğer immunosupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan yetişkin ve pediyatrik hastalarda bronşektazi görüldüğüne dair yayınlanan raporlar olmuştur. Bu vakaların bazılarında CELLCEPT tedavisinden başka bir immunosupresan tedaviye geçildiğinde solunum semptomlarında iyileşme görülmüştür. Bronşektazi riski hipogammaglobulinemiye veya akciğer üzerinde 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 immun sistem

CELLCEPT alan hastalar, CELLCEPT'in kendisine, eşzamanlı olarak kullanılan bir ilaca, viral enfeksiyonlara veya bunların kombinasyonlarına bağlı olarak görülebilecek nötropeni gelişimi için takip edilmelidir. CELLCEPT alan hastaların ilk ay boyunca haftalık olarak, ikinci ve üçüncü ay boyunca ayda iki kez ve daha sonra da birinci yıl boyunca aylık olmak üzere toplam kan sayımları yapılmalıdır. Eğer nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı $<1,3 \times 10^3/\text{mcL}$), CELLCEPT kullanımına ara verilmeli veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

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

CELLCEPT alan hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisi, beklenmedik çürükler, kanama ya da kemik iliği yetmezliğine ilişkin başka belirtiler ortaya çıktığında, bunları derhal bildirmeleri gerektiği açıklanmalıdır.

Hastalara, CELLCEPT tedavisi sırasında aşılarda daha az etkili olacağı ve canlı zayıflatılmış aşı kullanımından kaçınılması gerektiği söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.5). İnfluenza aşısı yararlı olabilir, ilacı reçeteleyen hekimler influenza aşısı için ulusal kılavuzlara başvurmalıdır.

Gastrointestinal sistem

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

CELLCEPT, bir IMPDH (inozin monofosfat 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 immunosupresanlar (örn. siklosporin) içeren rejimlerden bu etkiyi göstermeyen diğerlerine (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 diğer sınıflara ait ilaçlar (örn. kolestiramin), CELLCEPT'in plazma düzeylerini ve etkililiğini azaltma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

Mikofenolat mofetilin sirolimus ile kombinasyonundaki yarar/risk oranı saptanmamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Terapötik ilaç monitörizasyonu

MPA'nın terapötik ilaç monitörizasyonu, kombinasyon tedavisine geçerken (örn. siklosporinden takrolimusa veya tam tersi) veya yüksek immunolojik riski olan hastalarda doğru immunosupresyondan emin olmak için (örn. rejeksiyon riski, antibiyotiklerle tedavi, etkileşimli bir ilacın eklenmesi veya çıkarılması) uygun olabilir.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik popülasyon

Çok sınırlı pazarlama sonrası bilgiler, 6 yaşın altındaki hastalarda, daha yaşlı hastalara oranla aşağıdaki advers olayların daha yüksek bir sıklıkta yaşandığını göstermektedir:

- Lenfomalar ve diğer maligniteler, özellikle kalp nakli hastalarında nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk
- Kalp nakli hastalarında anemi ve nötropeni dahil olmak üzere kan ve lenfatik sistem bozuklukları. Bu, daha yaşlı hastalara kıyasla 6 yaşın altındaki çocuklar için geçerlidir ve pediyatrik karaciğer/böbrek transplantasyonu alıcıları ile karşılaştırılmıştır.

Mikofenolat mofetil alan hastalar, ilk ay boyunca haftada bir, tedavinin ikinci ve üçüncü ayları için ayda iki kez, daha sonra ilk yıl boyunca aylık olarak tam kan sayımı yaptırmalıdır. Nötropeni gelişirse, mikofenolat mofetil'in kesilmesi veya kesilmesi uygun olabilir.

- İshal ve kusma dahil gastrointestinal bozukluklar

Aktif ciddi sindirim sistemi hastalığı olan hastalarda tedavi dikkatle uygulanmalıdır.

Geriatrik popülasyon

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 mikofenolat mofetil maruziyetini takiben spontan düşük (%45 ile 49 oranında) ve konjenital malformasyonlar (%23 ile 27'lik tahmini oran) bildirilmiştir. Bu yüzden, organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda CELLCEPT gebelik sırasında kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar, CELLCEPT ile tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında riskler hakkında bilgilendirilmeli ve Bölüm 4.6'da sunulan önerileri takip etmelidir (örn. doğum kontrol yöntemleri, gebelik testi). Hekimler, mikofenolat mofetil kullanan kadınların ilacın bebeğe zarar verme riskini, etkili 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, CELLCEPT 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.

Erkeklere yönelik doğum kontrolü tavsiyeleri için Bölüm 4.6'ya bakınız.

Eğitim materyalleri

Hastalarda mikofenolat mofetil ile fetal maruziyeti önlemek ve ek güvenlik bilgileri sağlamak amacıyla, sağlık mesleği mensuplarına eğitim materyalleri dağıtılmaktadır. 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 mofetil ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 6 hafta boyunca kan bağışında bulunmamalıdır. Erkekler, mikofenolat mofetil ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 90 gün boyunca sperm bağışında bulunmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle 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 CELLCEPT ile beraber kullanıldığında mikofenolik asit maruziyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir. PPI kullanan CELLCEPT hastaları ile PPI kullanmayan CELLCEPT hastaları karşılaştırıldığında nakil reddi oranında veya greft kaybı oranında belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Bu veri, bu bulgunun tüm antiasitler için ekstrapolasyonunu destekler çünkü CELLCEPT'in magnezyum ve alüminyum hidroksitler ile beraber kullanımındaki maruziyetin azalması, CELLCEPT'in PPI'ler ile beraber kullanımındaki göre oldukça azdır.

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

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

Kolestiramin

4 gün boyunca, 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. CELLCEPT'in etkililiğini azaltma potansiyelinden dolayı birlikte kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin A

Mikofenolat mofetil, siklosporin A (CsA) farmakokinetiğini etkilememiştir.

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

Bağırsakta β -glukuronidaz üreten bakteriyi elimine eden antibiyotikler (örn: aminoglikosit, 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 ön-doz MPA konsantrasyonlarında %50 oranında düşüş bildirilmiştir. Bu etkiler, antibiyotik kullanımına devam edilmesi ile azalmış, antibiyotik kullanımının bırakılmasından sonra birkaç gün içinde kaybolmuştur. Doz öncesi seviyesindeki değişiklikler genel MPA maruziyetindeki değişiklikleri tam olarak temsil etmeyebilir. Bu nedenle, greft disfonksiyonuna ait klinik kanıt olmaması durumunda CELLCEPT dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Ancak kombinasyon tedavisi boyunca ve antibiyotik tedavisinin hemen sonrasında yakın klinik izleme yapılmalıdır.

Norfloksasin ve metronidazol

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

Trimetoprim/sülfametoksazol

MPA'nın biyoyararlanımı üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

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

MPA'nın glukuronidasyonunu etkileyen ilaçların birlikte kullanımı, MPA maruziyetini değiştirebilir. Bu nedenle bu ilaçlarla birlikte CELLCEPT kullanıldığında dikkatli olması önerilmelidir.

Isavukonazol

Isavukonazol ile birlikte uygulandığında MPA maruziyetinde ($EAA_{0-\infty}$) %35 artış gözlenmiştir.

Telmisartan

Telmisartan ile CELLCEPT'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 uridin difosfat glukuroniltransferaz izorform 1A9 (UGT1A9) ekspresyonunda ve aktivitesinde meydana gelen artış ile, MPA'nın eliminasyonunu değiştirir. Eş zamanlı olarak telmisartan uygulaması yapılan ve yapılmayan CELLCEPT hastaları arasında transplant reddi oranları, greft kaybı oranları ya da advers olay profilleri açısından karşılaştırma yapıldığında, farmakokinetik ilaç-ilâç etkileşiminin herhangi bir klinik sonucu görülmemiştir.

Gansiklovir

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

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin farmakodinamiği ve farmakokinetiği, CELLCEPT uygulamasından klinik olarak önemli bir derecede etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Rifampisin

Aynı zamanda siklosporin almayan hastalarda, CELLCEPT ve rifampisinin birlikte alımı ile MPA maruziyetinde ($EAA_{0-12 \text{ saat}}$) %18 ila %70 arasında bir azalma gözlenmiştir. Bu nedenle ilaçlar birlikte kullanılırken, MPA maruziyet seviyelerinin izlenmesi ve klinik etkililik sağlanması amacıyla CELLCEPT dozlarının ayarlanması önerilmektedir.

Sevelamer

Sevelamer ve CELLCEPT'in eş zamanlı kullanımı, herhangi bir klinik sonuç görülmezsizin (örn. greft reddi) MPA C_{maks} ve $EAA_{0-12 \text{ saat}}$ 'sını sırasıyla %30 ve %25 azaltmıştır. Ancak MPA absorpsiyonuna etkisini minimize etmek için, CELLCEPT'in sevelamer alımından 1 saat önce veya 3 saat sonra verilmesi tavsiye edilmektedir. CELLCEPT'in sevelamer dışındaki fosfat bağlayıcıları ile kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Takrolimus

CELLCEPT 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 CELLCEPT dozları (günde iki defa 1,5 g) uygulandığında, takrolimus EAA'sında yaklaşık %20 artış olmuştur. Ancak, böbrek transplantasyonu hastalarında takrolimus konsantrasyonları CELLCEPT'ten etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşılar

Yetersiz bağışıklık yanıtı olan hastalara canlı aşılar verilmemelidir. Diğer aşılarla 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)

CELLCEPT alırken gebelikten kaçınılmalıdır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, kaçınma tercih edilen bir doğum kontrol yöntemi olmadıkça, CELLCEPT 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

CELLCEPT'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

CELLCEPT, 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.

CELLCEPT 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 immunosupresanlar 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 immunosupresanlar ile tedavi edilen solid organ nakli hastalarındaki canlı doğumlarda yaklaşık %4 ila %5'tir).

Gebelik sırasında diğer immunosupresanlar ile birlikte mikofenolata 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 kulak), dış kulak yolu atrezisi (orta kulak)
- Yarık dudak, yarık damak, göz çukurunda mikrognati ve hipertelorizm gibi yüz malformasyonları
- Gözde anormallikler (örn. kolobom),
- Atriyal ve ventriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları
- Parmaklarda malformasyonlar (örn. polidaktili, sindaktili)
- Trake-özofagus malformasyonları (örn. özofagus atrezisi)
- Ayrık 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

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 profesyonelleri ile tartışmalıdır.

Laktasyon dönemi

CELLCEPT emzirme döneminde kontrendikedir.

Sınırlı veriler, mikofenolik asidin insan sütüne geçtiğini göstermektedir.

Emzirilen bebeklerdeki mikofenolat mofetil'e karşı oluşabilecek potansiyel ciddi istenmeyen etki riski nedeniyle CELLCEPT emziren annelerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

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

Mikofenolat mofetil, 20 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda erkek sıçanların fertilitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek nakli hastalarında önerilen 2 g/gün klinik dozdaki klinik maruziyetin 2 - 3 katını ve kalp nakli hastalarında önerilen 3 g/gün klinik dozundaki klinik maruziyetin 1,3 - 2 katını temsil eder. Sıçanlarda yürütülen bir dişi doğurganlık ve üreme çalışmasında, 4,5 mg/kg/gün'lük oral dozlar, maternal toksisite yokluğunda birinci nesil yavrularda malformasyonlara (anoftalmi, agnati ve hidrosefali dahil) neden olmuştur. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek nakli hastaları için önerilen 2 g/gün klinik dozdaki klinik maruziyetin yaklaşık 0,5 katı ve kalp nakli hastaları için önerilen 3 g/gün klinik dozdaki klinik maruziyetin yaklaşık 0,3 katı olmuştur. Dişilerde veya sonraki nesillerde doğurganlık veya üreme parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

CELLCEPT'in siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine olarak kullanımıyla ilişkili yaygın ve/veya ciddi advers reaksiyonlar arasında diyare (maks. %52,6), lökopeni (maks. %45,8), bakteriyel enfeksiyonlar (maks. %39,9) ve kusma (maks. %39,1) 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 reaksiyonu için karşılık gelen görülme sıklığı kategorisi, aşağıdaki kurala dayanmaktadır: çok yaygın (> 1/10), yaygın (> 1/100 ile < 1/10), yaygın olmayan (> 1/1000 ile < 1/100), seyrek (> 1/10000 ile < 1/1000), çok seyrek (< 1/10000), Bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor). 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 Yetişkinlerde ve ergenlerde mikofenolat mofetil tedavisini araştıran klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim yoluyla bildirilen advers reaksiyonlar

Advers reaksiyonları (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Böbrek nakli	Karaciğer nakli	Kalp nakli
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
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			
Benign cilt neoplazması	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Lenfoma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Lenfoproliferatif bozukluk	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Neoplazma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Cilt kanseri	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Saf kırmızı hücre aplazisi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kemik iliği yetmezliği	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Ekimoz	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Lökositoz	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Lökopeni	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Pansitopeni	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Psödolenfoma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
Trombositopeni	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Hipersensitivite	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Hipogamaglobülinemi	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Asidoz	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Hiperkolesterolemi	Çok yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Hiperglisemi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hiperkalemi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hiperlipidemi	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Hipokalsemi	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Hipokalemi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipomagnezemi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipofosfatemi	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Hiperürisemi	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Gut	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Kilo kaybı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar			
Konfüzyon durumu	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Depresyon	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Uykusuzluk	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Ajitasyon	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok yaygın
Anksiyete	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Anormal düşünme	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş dönmesi	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

Baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipertoni	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Parestezi	Yaygın	Çok 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
Lenfösel	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
İnterstisyel 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
Hepato-bilier hastalıklar			
Kanda alkali fosfataz yükselmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kanda laktat dehidrojenaz yükselmesi	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok yaygın

Karaciğer enzimlerinde yükselme	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
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 bozuklukları, 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
De novo pürin sentezi inhibitörleri ile ilişkili akut inflamatuvar sendrom	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Malig niteler

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

Böbrek ve kalp transplantasyonu hastalarındaki üç yıllık güvenlilik verileri, malig nite 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 CELLCEPT (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 yanı sıra JC virüsüne bağlı progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) vakaları, CELLCEPT 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, CELLCEPT kullanan hastaların düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan aplastik anemi ve kemik iliği yetmezliği bildirilmiştir.

CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

CELLCEPT 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 CELLCEPT 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. CELLCEPT ile ilişkili diyare hastalarında endoskopik incelemede izole intestinal villöz atrofi vakaları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık

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

Gebelik, postpartum ve perinatal durumlar

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

Konjenital bozukluklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

CELLCEPT 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

CELLCEPT 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.

De novo pürin sentezi inhibitörleri ile ilişkili akut inflamatuvar sendrom, pazarlama sonrası deneyimde mikofenolat mofetil ve mikofenolik asit ile ilişkili ateş, eklem ağrıları, artrit, kas ağrısı ve yüksek inflamatuvar belirteçler ile karakterize edilmiş paradoksal bir proinflamatuvar reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Literatür vaka raporları tıbbi ürün kullanımının kesilmesinin ardından hızlı iyileştirme olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Advers reaksiyonların türü ve sıklığı, uzun dönemli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 3 ila 18 yaş arasındaki 33 pediyatrik böbrek nakli hastasını içermekte olup, bu hastalara günde iki kez oral yolla 23 mg/kg mikofenolat mofetil verilmiştir. Genel olarak, bu 33 çocuk ve adolesanda gözlemlenen güvenlik profili, solid organ allogrefti alan yetişkin alıcılarda gözlemlenen güvenlik profili ile benzerlik göstermektedir.

Benzer gözlemler, 1 ila 18 yaş arasındaki 100 pediyatrik böbrek nakli hastasının dahil edildiği başka bir klinik çalışmada da yapılmıştır. Günde iki kez oral yolla 600 mg/m²'ye kadar 1 g/m² mikofenolat mofetil verilen hastalardaki advers reaksiyonların türü ve sıklığı, günde iki kez 1 g mikofenolat mofetil alan yetişkin hastalarda gözlemlenenlerle karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Daha sık görülen advers reaksiyonların özeti aşağıda Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2 100 pediatrik böbrek nakli hastasında (yaş/yüzey alanına dayalı dozlama [günde iki kez 600 mg/m²'ye kadar 1 g/m²]) mikofenolat mofetilin araştırıldığı bir çalışmada daha sık gözlemlenen advers reaksiyonların özeti

Advers reaksiyonları (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	<6 yaş (n=33)	6-11 yaş (n=34)	12-18 yaş (n=33)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın (48,5%)	Çok yaygın (44,1%)	Çok yaygın (51,5%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			

Lökopeni	Çok yaygın (30,3%)	Çok yaygın (29,4%)	Çok yaygın (12,1%)
Anemi	Çok yaygın (51,5%)	Çok yaygın (32,4%)	Çok yaygın (27,3%)
Gastrointestinal hastalıklar			
Diye	Çok yaygın (87,9%)	Çok yaygın (67,6%)	Çok yaygın (30,3%)
Kusma	Çok yaygın (69,7%)	Çok yaygın (44,1%)	Çok yaygın (36,4%)

Sınırlı alt grup verilerine (yani 100 hastanın 33'ü) dayalı olarak, 6 yaş altı çocuklarda şiddetli diye (yaygın, %9,1) ve mukokutanöz kandida enfeksiyonu (çok yaygın, %21,2) daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Buna karşın, daha büyük pediyatrik kohortta şiddetli diye vakası bildirilmemiştir (%0) ve mukokutanöz kandida enfeksiyonu yaygın olarak gözlemlenmiştir (%7,5).

Pediyatrik karaciğer ve kalp nakli hastalarına ilişkin mevcut tıbbi literatürün incelenmesi, bildirilen advers reaksiyonların türü ve sıklığının, pediyatrik ve yetişkin böbrek nakli hastalarında gözlemlenenlerle tutarlı olduğunu göstermektedir.

Son derece sınırlı pazarlama sonrası veriler, 6 yaş altı hastalarda aşağıdaki advers reaksiyonların daha yüksek sıklıkta görüldüğüne işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.4):

- Lenfomalar ve diğer maligniteler, özellikle kalp nakli hastalarında görülen transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık
- Kan ve lenf sistemi hastalıkları, kalp nakli hastalarında 6 yaş altındaki çocuklarda anemi ve nötropeni insidansının, daha büyük çocuklara ve pediyatrik karaciğer/böbrek nakli alıcılarına kıyasla daha yüksek olması
- Gastrointestinal hastalıklar, ishal ve kusma dahil

2 yaş altındaki böbrek nakli hastaları, daha büyük hastalara kıyasla enfeksiyonlar ve solunumla ilgili olaylar açısından daha yüksek risk altında olabilir. Ancak, bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır; çünkü aynı hastalarda birden fazla enfeksiyonun görüldüğü sınırlı sayıda pazarlama sonrası rapor mevcuttur.

İstenmeyen etkiler ortaya çıktığında, klinik olarak gerekli görüldüğünde geçici doz azaltımı veya tedaviye ara verilmesi düşünülebilir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) genellikle bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlı olarak advers reaksiyon riski daha fazladır. CELLCEPT'i bağışıklık durumunu baskılayıcı kombine tedavinin bir parçası olarak kullanan yaşlı hastalarda, genç hastalara oranla bazı enfeksiyonlar (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 büyük çoğunluğunda ya advers olay bildirilmemiş ya da bildirilen olaylar ilacın bilinen güvenlik profiliyle uyumlu olup olumlu bir seyir izlemiştir. Ancak, pazarlama sonrası deneyimde ölümcül bir vaka da dahil olmak üzere izole ciddi advers olaylar gözlemlenmiştir.

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, CELLCEPT 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) 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. MPA, IMPDH'nin inhibisyonuna ve buna bağlı lenfosit yoksunluğuna ek olarak, lenfositlerin metabolik programlanmasından sorumlu hücresel kontrol noktalarını da etkiler. İnsan CD4+ T-hücreleri kullanılarak, MPA'nın lenfositlerdeki transkripsiyonel aktiviteleri proliferatif bir durumdan metabolizma ve hayatta kalma ile ilgili katabolik süreçlere kaydırıldığı ve bu sayede hücrelerin kendi spesifik antijenlerine karşı tepkisiz hale geldiği, T hücrelerinin anerjik durumuna yol açtığı gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel 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, CELLCEPT'in immunosupresan etkisinin MPA konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. MPA'nın EAA'sı esas alındığında, oral mikofenolat mofetilin ortalama biyoyararlanımı, intravenöz 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'nın C_{maks} 'ında %40 oranında düşüş yaşanmıştır. Mikofenolat mofetil oral uygulamadan sonra sistematik olarak ölçülebilir değildir.

Dağılım:

Plazma MPA konsantrasyonlarındaki ikincil artışlar, enterohepatik resirkülasyonla (ikinci dolaşım) uyumlu biçimde, genellikle doz uygulamasından yaklaşık 6-12 saat sonra görülür. MPA'nın EAA'sındaki 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. Nakil sonrası erken dönemde (< 40 gün sonrası), böbrek, kalp ve karaciğer nakli hastaları, nakil sonrası geç döneme (3 - 6 ay) kıyasla ortalama MPA EAA'ları yaklaşık %30 daha düşük ve C_{maks} yaklaşık %40 daha düşüktür.

Biyotransformasyon:

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 mcg/mL), küçük miktarlarda MPAG uzaklaştırılır. Safra asidi sekestranları (örn. kolestiramin), ilacın enterohepatik resirkülasyonunu etkileyerek MPA'nın EAA'sını azaltır (bkz. Bölüm 4.9).

MPA'nın dispozisyonu bazı taşıyıcılara bağımlıdır. 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 böbrek organik anyon taşıyıcıları ile güçlü düzeyde etkileşir.

Enterohepatik resirkülasyon, MPA'nın eğilim parametrelerinin doğru belirlenmesine etki eder; sadece görünen değerler gösterilebilir. Sağlıklı gönüllülerde ve otoimmün hastalığı olan hastalarda sırasıyla 10,6 L/h ve 8,27 L/h'lik yaklaşık klerens değerleri ve 17 saatlik yarı ömür değerleri gözlemlenmiştir. Böbrek, karaciğer veya kalp nakli hastaları arasında çok az fark olmakla birlikte nakli hastalarında ortalama klerens değerleri daha yüksek (aralık 11,9-34,9 L/saat) ve ortalama yarı ömür değerleri daha kısa (5-11 saat) olarak tespit edilmiştir. Bireysel hastalarda, bu eliminasyon parametreleri; diğer immunosupresanlar ile birlikte uygulanan tedavinin türüne, transplantasyon sonrası süresine, plazma albümin konsantrasyonuna ve böbrek fonksiyonuna bağlı olarak değişir. Bu faktörler, CELLCEPT siklosporin ile birlikte uygulandığında maruziyetin neden azaldığını ve plazma konsantrasyonlarının transplantasyondan hemen sonra gözlenene kıyasla neden zaman içinde artma eğiliminde olduğunu açıklamaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, günde iki kez 1,5 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

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği:

Bir tek doz çalışmasında (her grupta 6 denek), ağır kronik böbrek yetmezliği 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 yetmezliği daha az derecede olanlarda gözlenenden %28-75 daha fazla olmuştur. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan olgularda tek doz ortalama MPAG EAA'sı, hafif derecede böbrek yetmezliği olan olgulardan ve normal sağlıklı bireylerden 3-6 kat daha fazla olmuştur. Bu, MPAG'nin bilinen böbrek eliminasyonu ile uyumludur. Ağır kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, mikofenolat mofetilin çoklu dozlaması henüz çalışılmamıştır. Ağır kronik böbrek yetmezliği olan kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında çalışma yapılmamıştır.

Böbrek greft işlevi geciken hastalar:

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda ortalama MPA EAA_(0-12 saat)'ı, böbrek greft işlevi gecikmemiş transplantasyon sonrası hastalardaki ile benzer düzeydedir, ortalama plazma MPAG EAA₍₀₋₁₂₎ ise 2-3 kat daha yüksektir. Gecikmiş böbrek greft fonksiyonu olan hastalarda, MPA'nın plazma serbest fraksiyonu ve konsantrasyonunda geçici bir artış olabilir. CELLCEPT dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı gözükmemektedir.

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:

33 pediyatrik böbrek allogreft alıcısında yapılan değerlendirmede, hedef maruziyet olan 27,2 h·mg/L'ye en yakın MPA EAA_{0-12saat} değerini sağlayacak dozun 600 mg/m² olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tahmini VYA'ya (Vücut Yüzey Alanı) dayalı hesaplanan dozların bireyler arası değişkenliği (varyasyon katsayısı) yaklaşık %10 oranında azalttığı görülmüştür. Bu nedenle, dozajın vücut ağırlığına göre değil, VYA'ya göre belirlenmesi tercih edilmektedir.

Farmakokinetik parametreler, 1 ila 18 yaş arasındaki 55 pediyatrik böbrek nakli hastasında değerlendirilmiştir. Bu hastalara günde iki kez oral yolla 600 mg/m²'ye kadar 1 g/m² mikofenolat mofetil uygulanmıştır. Bu doz ile, erken ve geç post-transplant döneminde yetişkin böbrek nakli hastalarında günde iki defa 1 g dozunda gözlemlenen MPA EAA değerlerine benzer sonuçlar elde edilmiştir (bkz. Tablo 3). Pediyatrik yaş grupları arasında erken ve geç post-transplant döneminde gözlemlenen MPA EAA değerleri benzer olmuştur.

Pediyatrik karaciğer nakli alıcılarında, mikofenolat mofetilin güvenliliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetiğini değerlendiren açık etiketli bir çalışmaya, eşzamanlı siklosporin ve kortikosteroid tedavisi alan 7 hasta dahil edilmiştir. Stabil post-transplant döneminde 58 saat·mg/L maruziyet hedefini sağlamak için gerekli doz tahmin edilmiştir. 600 mg/m²'ye ayarlanmış ortalama \pm SS EAA₀₋₁₂ değeri 47 \pm 21,8 saat·mg/L, C_{maks} değeri 14,5 \pm 4,21 mg/L olarak bulunmuş, maksimum konsantrasyona ulaşma süresi medyan 0,75 saat olarak hesaplanmıştır. Geç post-transplant döneminde hedeflenen EAA₀₋₁₂ değeri (58 saat·mg/L) için çalışmadaki popülasyonda günde iki kez 740-806 mg/m² doz aralığının gerekli olacağı belirlenmiştir.

600 mg/m²'ye normalize edilmiş MPA EAA değerleri, nakil sonrası 9. ayda 6 yaş altındaki 12 pediyatrik böbrek nakli hastası ile nakil sonrası 6. ay ve sonrası dönemde 7 pediyatrik karaciğer nakli hastası (medyan yaş: 17 ay, aralık: 10-60 ay) karşılaştırıldığında, pediyatrik karaciğer nakli hastalarında EAA değerlerinin pediyatrik böbrek nakli hastalarına kıyasla ortalama %23 daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, yetişkin karaciğer nakli hastalarının, yetişkin böbrek nakli hastalarına kıyasla aynı maruziyete ulaşmak için daha yüksek doz gerektirmesiyle tutarlıdır.

Yetişkin nakil hastalarına aynı dozda mikofenolat mofetil uygulandığında, böbrek nakli ve kalp nakli hastaları arasında benzer MPA maruziyeti gözlemlenmiştir. Pediyatrik böbrek nakli hastaları ile yetişkin böbrek nakli hastalarının onaylı dozlarındaki benzerlikler göz önüne alındığında, mevcut veriler, önerilen dozajda pediyatrik kalp nakli hastaları ile yetişkin kalp nakli hastalarının benzer MPA maruziyetine sahip olacağını desteklemektedir.

Tablo 3 Nakil sonrası zaman ve yaş gruplarına göre hesaplanan ortalama MPA farmakokinetik parametreleri (böbrek nakli)

Yaş grubu (n)		Ayarlanmış C _{maks} mg/L ^A ortalama \pm SS	Ayarlanmış EAA ₀₋₁₂ saat·mg/L ortalama \pm SS (GA) ^A
7. Gün			
<6 y	(17)	13,2 \pm 7,16	27,4 \pm 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 y	(16)	13,1 \pm 6,30	33,2 \pm 12,1 (27,3-39,2)
12-18 y	(21)	11,7 \pm 10,7	26,3 \pm 9,14 (22,3-30,3) ^D

Yaş grubu (n)	Ayarlanmış C _{maks} mg/L ^A ortalama ± SS	Ayarlanmış EAA _{0-12 saat} ·mg/L ortalama ± SS (GA) ^A
p-değeri ^B	-	-
<2 y ^C (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 y (141)		27,2±11,6
3. Ay		
<6 y (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 y (14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 y (17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
p-değeri ^B	-	-
<2 y ^C (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 y (104)		50,3±23,1
9. Ay		
<6 y (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 y (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 y (14)	18,1±7,29	56,7±14
p-değeri ^B	0,004	-
<2 y ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 y (70)		53,5±18,3

EAA_{0-12saat}= Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (0. saatten 12. saate kadar); GA=güven aralığı; C_{maks}=maksimum konsantrasyon; MPA=mikofenolik asit; SS=standart sapma; n=hasta sayısı; y=yaş.

^A Pediatrik yaş gruplarında C_{maks} ve EAA_{0-12saat}, 600 mg/m² doza göre ayarlanmıştır (EAA_{0-12saat} için yalnızca 7. gün verileri için %95 güven aralığı mevcuttur); yetişkin grubunda EAA_{0-12saat}, 1 g doza göre ayarlanmıştır.

^B p değeri, üç ana pediatrik yaş grubu için birleşik p-değerlerini temsil eder ve yalnızca anlamlı olduğunda (p <0,05) belirtilmiştir.

^C <2 yaş grubu, <6 yaş grubunun bir alt kümesidir; istatistiksel karşılaştırmalar yapılmamıştır.

^D n=20

^E Bir hastaya ait veriler örnekleme hatası nedeniyle mevcut değildir.

^F n=16

Geriyatrik hastalar:

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

Oral kontraseptif kullanan hastalar:

CELLCEPT (günde iki kez 1 g) ile birlikte etinilestradiol (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 transplantasyonsuz (immunosupresan kullanmayan) kadın hastanın 3 ardışık adet döngüsü boyunca yapılan bir

çalışmada, CELLCEPT'in oral kontraseptiflerin ovülasyonu baskılaması üzerine bir etkisi görülmemiştir. LH, FSH ve progesteron serum seviyeleri anlamlı şekilde etkilenmemiştir. CELLCEPT ile birlikte kullanımda oral kontraseptiflerin farmakokinetiği klinik olarak önemli bir derecede etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Deneysel çalışmalarda, mikofenolat mofetil tümörojenik olmamıştır. Hayvanlardaki karsinogenisite 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 3 g/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.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında, annede toksisite gelişmediği halde, sıçanlarda 6 mg/kg/gün dozda (anoftalmi, agnati, hidrosefali) 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/günlük 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).

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, etkin madde MPA'nın bank filtrasyonu yoluyla yeraltı suyuna risk oluşturabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Prejelatinize nişasta (mısır)

Kroskarmeloz sodyum

Polividon K-90

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu içeriği:
Jelatin (sığır kaynaklı)
Sodyum lauril sülfat
Silikon dioksit
Titanyum dioksit (E171)
İndigo karmin (E132)
Demir oksit kırmızı (E172)
Demir oksit sarı (E172)
Şellak (Lak böceğinin lak salgı maddesinden elde edilmektedir.)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CELLCEPT 250 mg kapsül, 100 adet, PVC/PVDC blisterde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve farelerde teratojenik etkilere neden olduğundan, CELLCEPT kapsüller açılmamalı ve ezilmemelidir. CELLCEPT kapsül içindeki toz solunmamalıdır, ciltle veya mukoz membranlarla temas ettirilmemelidir. Bu gibi bir temas olduğunda, temas edilen bölge su ve sabunla yıkanmalıdır. Gözler sadece su ile yıkanmalıdır.

Bu tıbbi ürün çevre için risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3). Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No.4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

106/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10 Haziran 1999
Ruhsat yenileme tarihi: 17 Aralık 2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ