

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 500 mg mikofenolat mofetile eşdeğer miktarda mikofenolat mofetil hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: Yeter miktar içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon solüsyonu için toz içeren flakon.

IV infüzyon solüsyonu için hazırlanmış liyofilize beyaz renkli toz, %5 dekstroz ile sulandırılması sonucu hafif sarı renkte, 1 mL'de 6 mg mikofenolat mofetil içeren solüsyonu oluşturur (bkz. bölüm 6.6).

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

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

DİKKAT: CELLCEPT IV SOLÜSYON ASLA HIZLI VEYA BOLUS IV ŞEKLİNDE ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.

CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için toz, CELLCEPT'in oral formlarına (kapsül ve tablet) alternatif bir dozaj formu olup, 14 güne kadar kullanılabilir. CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için tozun başlangıç dozu, transplantasyonu takiben 24 saatte verilmelidir.

Böbrek transplantasyonunda kullanımı

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için günde iki kere 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) önerilir.

Kalp transplantasyonunda kullanımı

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

Karaciğer transplantasyonunda kullanımı

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için günde iki kere 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) önerilir. IV CELLCEPT, karaciğer transplantasyonunu takiben ilk 4 gün verilmeli ve tolere edilebildiği andan itibaren oral CELLCEPT'e başlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu hastalarda önerilen oral CELLCEPT dozu günde iki kez 1,5 g'dır (günlük doz 3 g).

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 transplantasyonu hastalarda ilk veya refrakter reddinin tedavisi hakkında veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

6 mg/mL konsantrasyona rekonstitüe edilmesini takiben CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için toz periferal veya santral venden 2 saatlik bir süre boyunca yavaş intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler

Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve sıçanlarda teratojenik etkilere yol açtığı için CELLCEPT içeriğindeki kuru tozun veya hazırlanmış çözeltilerinin deri veya mukozal

membranlarla direkt temas etmesinden kaçınılmalıdır. Eğer bu tip bir temas gerçekleşirse, ilgili bölge su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır; gözler sadece su ile iyice yıkanmalıdır.

Tıbbi rünün kullanmadan önce sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

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 karaciğer transplantasyonu hastaları ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

Ciddi 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

Pediyatrik hastalarda CELLCEPT IV'nin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Pediyatrik böbrek nakli hastalarında CELLCEPT IV'nin farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır. Karaciğer nakli alan pediyatrik hastaların farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek veya karaciğer transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1 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). Polisorbitat 80'e alerjisi olan hastalarda CELLCEPT kullanımı kontrendikedir.

- CELLCEPT, 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 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 olduğu gibi, immunsupresif tedavinin bir parçası olarak CELLCEPT 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, immunosupresyonun 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

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 bağlı nöropati, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)) neden olduğu 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. Klinik olarak önemli COVID-19 vakalarında hastalar için CELLCEPT'in dozunun azaltılması veya kesilmesi 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, diğ er 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 akciğ er düzerinde direkt etkiye bağı lı olabilir. Ayrıca, bazıları ölümcül olan interstisyel akciğ er 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

CELLCEPT alan hastalar, CELLCEPT'in kendisine, eşzamanlı olarak kullanılan bir ilaca, viral enfeksiyonlara veya bunların kombinasyonlarına bağı lı olarak görülebilecek nötropeni için takip edilmelidir. CELLCEPT 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. Eğ er nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı $<1,3 \times 10^3/\text{mcL}$), CELLCEPT kullanımına ara verilmeli veya kesilmelidir.

CELLCEPT'i diğ er 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 değı şiklikler nakil hastalarında yalnızca uygun gözetim altında yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

Hastalara, CELLCEPT tedavisi sırasında aşuların 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 başvurmalıdır.

Gastrointestinal

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 diğ erlerine (örn. takrolimus, sirolimus, belatacept) geçilirken ya da bunun tam tersi yapılırken dikkatli olunmalıdır; çünkü bu durum MPA maruziyetinde değı şikliklere neden olabilir. MPA'nın enterohepatik döngüsü ile etkileşen diğ er sınıflara ait ilaçlar (örn.

kolestiramin), CELLCEPT'in plazma düzeylerini ve etkililiğini azaltma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). CELLCEPT'in intravenöz olarak uygulanmasını takiben bir dereceye kadar enterohepatik resirkülasyon beklenmektedir. 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.

CELLCEPT'in azatioprinle aynı anda uygulanması önerilmez, çünkü bu tip birlikte uygulamalar üzerinde henüz çalışılmamıştır.

Mikofenolat mofetilin sirolimus ile kombinasyonundaki yarar/risk 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 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 kadınlar 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 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 malformasyon 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 güvenlilik 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 90 gün boyunca sperm bağışında bulunmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

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.

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

CELLCEPT’in etkililiğini azaltma potansiyellerinden dolayı, enterohepatik resirkülasyonuna 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 oral 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 belatasept 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: 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 düşüş bildirilmiştir. Bu etkiler, antibiyotik kullanımına devam edilmesi ile azalma eğilimi göstermiş, antibiyotik kullanımının bırakılmasından sonra birkaç gün içinde kesilmiştir. Doz öncesi seviyedeki değişiklikler tüm MPA maruziyetindeki değişiklikleri tam olarak temsil edemeyecektir. 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 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 CELLCEPT'in bu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir.

Isavukonazol

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

Telmisartan

Telmisartan ile CELLCEPT'in eş zamanlı 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. 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-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 CELLCEPT (bkz. Bölüm 4.4) ile gansiklovirin farmakokinetiği üzerine renal 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 farmakokinetiği ve farmakodinamiği, CELLCEPT uygulamasından etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Rifampisin

Aynı zamanda siklosporin almayan hastalarda, CELLCEPT ve rifampisin 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'nın 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 aşılarda

Bozulmuş immun yanıtı olan hastalara canlı aşılarda verilmemelidir. Diğer aşılarda 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 kullanırken 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 CELLCEPT'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 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

Laktasyon dönemi

CELLCEPT emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Mikofenolat mofetilin emziren sıçanlarda süte geçtiği gösterilmiştir, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirilen bebeklerdeki mikofenolat mofetile karşı oluşabilecek potansiyel ciddi istenmeyen etki riski nedeniyle CELLCEPT 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

CELLCEPT araç ve makine kullanımı üzerinde orta derecede bir etkiye sahiptir. CELLCEPT uyusukluğa, konfüzyona, baş dönmesine, titreme veya hipotansiyona neden olabilir, dolayısıyla hastaların araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tahmini toplam 1557 hasta, akut organ reddinin önlenmesinde beş klinik çalışma sırasında CELLCEPT 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. CELLCEPT ile pazarlama sonrası boyunca bildirilen advers reaksiyon tipleri ile kontrollü böbrek, kalp ve karaciğer nakli çalışmalarında görülen advers reaksiyon tipleri benzerdir.

CELLCEPT'in siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine olarak kullanımıyla ilişkili yaygın ve/veya ciddi advers reaksiyonlar arasında diyare, lökopeni, sepsis ve kusma yer almaktadır. Ayrıca 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 ($> 1/1000$ ile $< 1/100$), seyrek ($> 1/10000$ ile $< 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10000$). 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 CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilen advers reaksiyonların özeti

Advers ilaç 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 enfeksiyonları	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, kötü huylu ve belirlenmemiş 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
Hiperkolestrolemi	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

Dışeti 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 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 sistemi ve bağ dokusu 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

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

Periferik venöz infüzyona dayandırılabilen advers reaksiyonlar flebit ve trombozdur; her iki advers reaksiyon da CELLCEPT ile tedavi edilen hastaların %4'ünde görülmüştür.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Malig niteler

İlaç kombinasyonları içeren immunosupresantedavi uygulanan tüm hastalarda olduğu gibi, immunosupresantedavinin 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 immunosupresif 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 yanısıra 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 isediyare , 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 trimestırda, 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 enflamatuvar 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

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 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 güvenlilik 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, CELLCEPT kullanımını 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 inhibitördür 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

Genel Özellikler

Emilim:

Oral ve intravenöz uygulamanın ardından, mikofenolat mofetil hızlı ve yaygın biçimde emilir ve aktif metabolit olan MPA'ya presistemik metabolizasyonu tamamlanır.

Dağılım:

Ana madde olan mikofenolat mofetil intravenöz infüzyon boyunca sistemik olarak ölçülebilir. Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda MPA plazma albuminine %97 oranında bağlanmaktadır.

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, kolestiminin (günde üç kez 4 g) birlikte uygulanmasıyla bağlantılıdır.

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 kuşulanılmaktadır.

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. kolestimin), ilacın enterohepatik resirkülasyonunu etkileyerek MPA'nın EAA'sını 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 böbrek 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 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.

Oral doz formları için eşdeğerlik

Erken transplant sonrası fazında renal transplant hastalarına günde iki kez 1 g intavenöz CELLCEPT uygulamasının ardından elde edilen MPA'nın EAA değerleri, günde iki kez 1 g oral CELLCEPT sonrasında gözlenenlerle karşılaştırılabilir. Karaciğer transplantasyonu hastalarında, günde iki kez 1 g intavenöz CELLCEPT ve ardından günde iki kez 1.5 g oral CELLCEPT uygulanan böbrek transplantasyonu hastalarında bulunanlara benzer MPA'nın EAA değerleri ile sonuçlandı.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Bir tekdoz çalışmasında (her grupta 6 denek), ciddi kronik böbrek yetmezliği olan (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dak/1,73 m²) 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 saat) 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.

Geriyatrik popülasyon:

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 transpantasyonsuz (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 etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deneysel çalışmalarda, mikofenolat mofetil tümorojenik 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 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 mofetilin 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. Sıçanlarda yapılan bir dişi üreme ve fertilitite çalışmasında 4,5 m/kg/günlük oral doz ile anneye bağlı toksisite gelişmezken, birinci kuşak yavrularda bozukluklara (anoftalmi, agnati ve hidrosefali) neden olmuştur. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,5 katıdır. Üreme ve fertilitite 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, 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 (bkz. Bölüm 4.6).

Hematopoietik ve lenfoid sistemler, mikofenolat mofetil ile sıçanlarda, farelerde, köpeklerde ve maymunlarda yürütülen toksikolojik çalışmalarda etkilenen primer organlardır. Bu etkiler, 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).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80
Sitrik asit
Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler

CELLCEPT IV infüzyon solüsyonu, dekstroz intravenöz infüzyonu hariç diğer intravenöz infüzyonlarla geçimsizlik göstermiştir. CELLCEPT IV, diğer IV ilaç veya infüzyon karışımlarıyla karıştırılmamalı ve birlikte aynı kataterden verilmemelidir.

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler haricinde başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

İnfüzyon solüsyonu hazırlamak için toz: 36 ay.

Sulandırılmış solüsyon ve infüzyon solüsyonu: 15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır ve hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

İnfüzyon solüsyonu hazırlamak için toz: 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırılmış solüsyon ve infüzyon solüsyonu: 15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır ve hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır.

Hazırlanan solüsyonun muhafaza şartları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için toz içeren flakon, 4 adet cam flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması (6 mg/mL)

CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için toz antibakteriyel koruyucu içermemektedir, bu nedenle ürünün seyreltilmesi ve hazırlanması aseptik koşullar altında yapılmalıdır.

CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti iki adımda hazırlanmalıdır: İlk adımda %5'lik intravenöz glukoz infüzyonu ile sulandırılır ve ikinci adımda %5'lik intravenöz glukoz infüzyonu ile seyreltilir. Hazırlama işleminin detaylı açıklaması aşağıda yer almaktadır:

1. Adım:

a. Her 1 g dozu hazırlamak için CELLCEPT 500 mg IV infüzyonluk çözelti için tozdan 2 adet flakon kullanılmaktadır. Her flakonun içine 14 mL %5'lik intravenöz glukoz infüzyonu enjekte ederek sulandırınız.

b. Hafif sarı renkli çözelti oluşana kadar flakonu hafifçe çalkalayınız.

c. Daha fazla seyreltmeden önce, hazırladığımız çözeltilerde partikül ve renk kaybı olup olmadığına bakınız. Partikül oluşumu varsa veya renksiz olursa flakonu bertaraf ediniz.

2. Adım:

a. Sulandırılmış 2 flakonu 140 mL %5'lik intravenöz glukoz infüzyonu ile tekrar seyreltiniz (yaklaşık 2 x 15 mL). Elde edilen çözelti son konsantrasyonunda 6 mg/mL mikofenolat mofetil içermektedir.

b. İnfüzyonluk çözeltide partikül ve renk kaybı olup olmadığına bakınız. Partikül oluşumu varsa veya çözelti renksiz olursa infüzyon çözeltisini bertaraf ediniz.

İnfüzyon çözeltisi kullanmadan hemen önce hazırlanmadıysa, flakonun sulandırılması ve seyreltilmesinden itibaren 3 saat içinde infüzyon çözeltisi uygulanmalıdır. Çözeltileri 15-30 °C'de saklayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'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

114/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ