Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/myfortic-180-mg-120-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AA06

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYFORTIC 180 mg gastro-rezistan tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :**

Mikofenolik asit (MPA) (mikofenolat sodyum olarak) 180 mg

**Yardımcı maddeler:**

Susuz laktoz 45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Gastro-rezistan tablet

Ihlamur yeşili renkte, bir yüzeyinde "C" harfi basılı kenarları eğimli, yuvarlak gastro rezistan tabletlerdir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonları

MYFORTIC, allojenik böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda akut red olayının önlenmesi amacıyla, kortikosteroidlerle ve mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinle birlikte kullanılır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

MYFORTIC tedavisi, organ nakli konusunda uzman olan, doktorlar tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

MYFORTIC'in bir hastada ilk defa kullanılmasına, transplantasyonu izleyen 48 saat içerisinde başlanmalıdır. Önerilen doz, 2 defa 720 mg (4 adet 180mg veya 2 adet 360mg MYFORTIC gastro-rezistan tablet) olmak üzere günde 1440 miligramdır. 2 g mikofenolat mofetil(MMF) kullanmakta olan hastalarda bunun yerine, günde 1440 mg (2 defa 720 mg) MYFORTIC kullanılmasına geçilebilir.

**Uygulama şekli:**

MYFORTIC yalnızca oral kullanım içindir. MYFORTIC, aç ya da tok karnına alınabilir. Günlük doz, sabah ve akşam olmak üzere 2 defada alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Ameliyattan sonra böbrek gref fonksiyonu geciken hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler.). Şiddetli kronik böbrek yetmezliği (glomerül filtrasyon hızı <25 ml/dk/1.73 $m^2$) olan hastalar, dikkatle izlenmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğerinde şiddetli parankimal hastalığı olan, böbrek nakledilmiş hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik yaş grubundaki ilaç emniyeti ve etkinliği saptanmamıştır. Böbrek nakledilen çocuklarla ilgili, sınırlı farmakokinetik veriler mevcuttur (bkz bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

**Geriyatrik popülasyon:**

Bu hasta popülasyonunda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

**Red atakları sırasında tedavi:**

Nakledilmiş olan böbrek grefinin reddi, mikofenolik asit farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz; bu durumda dozajın azaltılmasına veya MYFORTIC tedavisine ara verilmesine ihtiyaç yoktur.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

- MYFORTIC, mikofenolat sodyuma, mikofenolik aside, mikofenolat mofetile veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. (bkz bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi).
- Gebelik
- Laktasyonda kontrendikedir.

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**İmmünosupresyon, enfeksiyona yatkınlığın artmasına ve lenfoma ve diğer neoplazmaların gelişimine neden olabilir. MYFORTIC (mikofenolik asit) yalnızca immünosupresif tedavide ve organ nakli yapılan hastaların kontrolünde deneyimli olan hekimlerce kullanılmalıdır. MYFORTIC alan hastalar yeterli laboratuvar donanımı ve destekleyici tıbbi kaynağı bulunan hastanelerde takip edilmelidir. İdame tedavisinden sorumlu hekim hastanın takibi için gerekli bütün bilgilere sahip olmalıdır.**

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalar doğum kontrolü uygulamalıdır. MYFORTIC'in gebelik sırasında kullanımı düşük ve konjenital malformasyon riskinde artış ile ilişkilidir.**

**Kalıtsal hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaz (HGPRT) eksikliği olan hastalar:**

MYFORTIC, IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaz) inhibitörüdür. Bu nedenle de nadir görülen kalıtsal hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaz (HGPRT) eksikliği olan hastalarda, örneğin Lesch-Nyhan sendromu ve Kelley-Seegmiller sendromu olanlarda, teorik olarak kullanılmamalıdır.

**Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelik ve emzirme dönemi:**

Hamilelik süresince MYFORTIC kullanımı yüksek konjenital malformasyon gelişimi riski ile ilişkilendirilmiştir. Hamilelik durumunun negatif olduğunun ispat edilmesi koşuluyla kadın hastalarda kullanılabilir. MYFORTIC kullanan hastalarda hamilelik testi negatif olduğu gösterildikten sonra ilaç kullanımı süresince etkili doğum kontrol yöntemleri uygulanması önerilir. İlaç kesildikten sonra altı hafta süre ile hamile kalınmamalıdır ve emzirilmemelidir.(Gebelik sırasındaki kullanım ve doğum kontrol önlemi ihtiyacı konularında bilgi edinmek için bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / 4.6 Gebelik ve laktasyon bkz.).

**Habis hastalıklar:**

MYFORTIC de içeren ilaç kombinasyonları şeklinde immünosupresif tedavi görmekte olan hastalarda; lenfoma ve özellikle deride görülenler olmak üzere diğer habis hastalık riski artar (bkz bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu risk, kullanılan herhangi bir immünosupressif ilaca değil de sağlanan immünosupresyonun süresine bağlı gözükmektedir. Deri kanseri riskini mümkün olduğunca azaltmak amacıyla belirtilen genel önerilerde olduğu gibi; güneş ışığına ve ultraviyole ışınlara maruz kalınması, koruyucu giysiler giyilerek ve koruma faktörü yüksek bir preparat kullanılarak sınırlanmalıdır.

**Enfeksiyonlar:**

MYFORTIC kullanan hastalara; herhangi bir enfeksiyon kanıtı, beklenmedik ekimoz, kanama veya kemik iliği depresyonunu haber veren herhangi bir diğer belirti geliştiğinde bunu hemen doktora bildirmeleri tembih edilmelidir.

Bağışıklık sisteminin aşırı baskı altına alınması, aralarında fırsatçı enfeksiyonların, ölümle sonuçlanan enfeksiyonların ve sepsisin de bulunduğu enfeksiyonlar karşısındaki duyarlılığı artırır (bkz bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyumu kapsayan MPA türevlerini kullanan hastalarda, bazen ölümcül olabilen, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bildirilen vakalarda, immünosupresan kullanımı ve immün fonksiyonlarda bozukluk gibi, PML için risk oluşturabilecek faktörler saptanmıştır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, nörolojik semptomlar görüldüğünde, hastalarda ayırıcı tanıda PML mutlaka göz önünde bulundurmalı ve bir nörolog konsültasyonu istenmelidir. Özellikle BK virüs enfeksiyonunun neden olduğu polyoma virüsü ile ilişkili nöropati (PVAN), bozulan renal fonksiyona sahip immün sistemi baskılanmış hastalarda diferansiyel tanıya dahil edilmelidir (bkz., bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). PML veya PVAN gelişen hastalarda total immün supresan tedavi azaltılmalı ancak transplantasyon uygulanmış hastalarda immünosupresan tedavinin azaltılmasının grefti riske sokabileceği de unutulmamalıdır.

**Kan diskrazileri:**

MYFORTIC kullanan hastalar mikofenolik asidin bizzat kendisinden, birlikte kullanılan diğer ilaçlardan, viral enfeksiyonlardan veya bu nedenlerin çeşitli kombinasyonlarından kaynaklanabilecek kan diskrazileri (örn.,nötropeni ya da anemi – bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) açısından izlenmelidir. MYFORTIC kullanan hastalar ilk ay her hafta, ikinci ve üçüncü ay her 2 haftada bir ve daha sonra da ilk yıl boyunca her ay tam kan sayımı yaptırmalıdır. Eğer kan diskrazileri (örn., mutlak nötrofil sayısı $< 1.5 \times 10^3$ / mikro L ile birlikte nötropeni ya da anemi), MYFORTIC tedavisine ara vermek veya bu tedaviyi sona erdirmek uygun olabilir.

Diğer immünosupresif ajanlarla kombinasyon halindeki mikofenolik asit (MPA) türevleri ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları rapor edilmiştir (bkz., bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Mikofenolik asit (MPA) türevleri tarafından indüklenen PRCA mekanizması bilinmemektedir; diğer immünosupresanların ve immünosupresif bir rejimdeki kombinasyonlarının ilgili katkıları da bilinmemektedir. Bununla birlikte mikofenolik asit (MPA) türevleri kan diskrazilerine neden olabilmektedir (yukarı bkz.). Bazı vakalarda PRCA'nın, dozun azaltılması veya mikofenolik asit (MPA) türevleri ile yapılan tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur. Ancak nakil hastalarında azalmış immünosupresyon grefti riske sokabilir. MYFORTIC tedavisinde değişiklikler, nakil alıcılarında greft reddi riskini en aza indirmek üzere uygun denetim altında yapılmalıdır.

**Aşılar:**

Mikofenolik asit tedavisi altında olan hastalara, bu sırada yaptıracakları aşıların daha az etkili olacağı ve canlı, zayıflatılmış enfeksiyon etkeni içeren canlı aşıların yapılmaması gerektiği bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Grip aşısı, faydalı olabilir. Grip aşısını reçete eden doktor, bunun için ulusal kılavuza uygun hareket etmelidir.

**Gastrointestinal bozukluklar:**

Mikofenolik asit türevlerinin kullanılmasına, sindirim sisteminde gelişen advers olayların insidansında yükselme ve bu arada seyrek de olsa gastrointestinal kanal ülserasyonu, kanaması ve perforasyonu eşlik etmiş olduğundan MYFORTIC, ciddi, aktif sindirim sistemi hastalıkları olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır.

**Diğer ilaçlarla birlikte kullanım:**

MYFORTIC, klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılmıştır: antitimosit globülin, basiliksimab, mikroemülsiyon şeklinde siklosporin ve kortikosteroidler. MYFORTIC'in bağışıklığı baskı altına alan (immünosupressif) diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasının etkinliği ve emniyeti incelenmemiştir.

Tabletler, laktoz içerir.Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

**Birlikte kullanıldığında etkileştikleri gözlendiği için önerilmeyenler:**

Azatiyoprin: Birlikte kullanımı incelenmemiş olduğundan MYFORTIC'in, azatiyoprinle birlikte verilmemesi önerilir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Canlı aşılar: Bağışıklık sistemi baskılanmış ve bozuk olan hastalara canlı aşı yapılmamalıdır. Bu hastalarda diğer aşılara karşı gelişmesi beklenen antikor yanıtında da azalma olabilir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Birlikte kullanıldığında etkileştikleri gözlendiği için dikkate alınması gerekenler:**

Asiklovir: Böbrek bozukluğu, plazmadaki gerek mikofenolik asit glukuronid (MPAG), gerekse asiklovir konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle her iki ilacın tubüler sekresyon açısından rekabete (kompetisyona) girmesi ve sonuç olarak her ikisinin plazma düzeylerinin daha da fazla yükselmesi mümkündür. Bu durumda hastaların yakından izlenmesi gerekir.

Mide koruyucu ajanlar:

Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitler:

Antasitlerle birlikte verilmesi, mikofenolat sodyumun emilimini azaltır. Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitlerin MYFORTIC ile birlikte verilmesi, mikofenolik asidin sistemik EAA değerinde %37, maksimal mikofenolik asit konsantrasyonunda %25 azalmaya neden olur. Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitler MYFORTIC ile birlikte kullanılırken, ihtiyat önerilir.

Proton Pompası inhibitörleri:

Sağlıklı gönüllülerde, günde iki kere MMF 1000 mg ve pantoprazol 40 mg'ın eşzamanlı olarak uygulanması MPA EAA'da %27 azalmaya ve MPA'nın maksimum

konsantrasyonunda %57 azalmaya yol açmıştır. Diğer yandan aynı çalışmada, MYFORTIC ve pantoprazolün eşzamanlı olarak uygulanmasını takiben MPA farmakokinetiğinde değişiklik gözlenmemiştir.

Gansiklovir: Gansiklovirle birlikte kullanım, mikofenolik asidin ve mikofenolik asit glukuronidin farmakokinetiğini etkilemez. Mikofenolik asidin terapötik kullanımı, gansiklovir klirensinde değişiklik yapmaz. Ancak MYFORTIC ve gansiklovir, böbrek bozukluğu olan hastalarda birlikte kullanıldıklarında, gansiklovirle ilgili doz önerileri dikkate alınmalı ve hastalar dikkatle izlenmelidir.

Takrolimus: Kalsinorin çapraz çalışmasında, böbrek nakledilmiş stabil durumdaki hastalarda MYFORTIC kararlı durum farmakokinetiği, Neoral ve takrolimus tedavileri süresince ölçülmüştür.Mikofenolik asitin ortalama EAA'sı %19 daha yüksek ve maksimum konsantrasyonu yaklaşık %20 daha düşük olmuştur. Diğer taraftan, Neoral tedavisi ile karşılaştırıldığında, takrolimus tedavisi sırasında mikofenolik asit glukuronidinin ortalama EAA'sı ve maksimum konsantrasyonu yaklaşık %30 daha düşük olmuştur.

Siklosporin A: Böbrek nakledilmiş, stabil durumdaki hastalarda incelenen siklosporin A farmakokinetiğinin, kararlı düzeyler elde edilmesini sağlayan MYFORTIC dozlarından etkilenmediği görülmüştür.

**Birlikte kullanıldığında etkileştikleri beklendiği için dikkate alınması gerekenler:**

Kolestiramin ve enterohepatik dolaşımı bozan ilaçlar: Kolestiramin, ilaçların enterik dolaşımını bloke etme kapasitesi nedeniyle, mikofenolik asidin (MPA) sistemik EAA değerini azaltabilir. MYFORTIC'in etkinliğini azaltabilmeleri nedeniyle bu ilacın kolestiraminle ya da enterohepatik dolaşımı bozan ilaçlarla birlikte ihtiyatla kullanılması gerekir.

Doğum kontrol hapları: Doğum kontrol hapları oksidatif metabolizmayla, MYFORTIC ise glukuronidasyon yoluyla metabolize edildiğinden; doğum kontrol haplarının MYFORTIC farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olması beklenmez. Ancak uzun süreli MYFORTIC tedavisinin, doğum kontrol haplarının farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmediğinden böyle bir tedavi sırasında doğum kontrol haplarının etkinliğinde azalma meydana gelmesi mümkündür.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Mikofenolik asitin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

MYFORTIC gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

MYFORTIC tedavisi öncesinde, sırasında ve bu tedavi sona erdikten sonra 6 hafta boyunca çok etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

**Gebelik dönemi**

Gebelik sırasında MYFORTIC kullanımı, konjenital malformasyon riskinin artmasıyla bağlantılıdır. Her ne kadar gebe kadınlar üzerinde MYFORTIC ile yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamış olsa da, ABD Ulusal Transplant Gebelik Kayıt Merkezi (NTPR) verilerine göre, mikofenolat mofetilin diğer immünosüpresanlarla birlikte gebelikte kullanılması, konjenital malformasyon oranında %22'lik bir artışa neden olmaktadır (maruziyetin olduğu 18 canlı doğanda dört vaka); buna karşılık, NTPR'deki transplant hastalarında malformasyonların oranı %4-5 arasındadır. Mikofenolat mofetil ile bildirilen konjenital malformasyonlar, dış kulak anormallikleri ile yarık dudak ve damak dahil yüze bağlı diğer anormallikler, konjenital diyafram fıtığı, distal ekstremite, kalp, özefagus ve böbrek anomalilerini kapsamaktadır. Gebelik sırasında mikofenolat mofetil kullanımın ayrıca spontan düşük riskinde artış ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil (MMF), oral ya da IV uygulamayı takiben mikofenolik asite dönüştürüldüğünden, yukarıdaki riskler MYFORTIC için de göz önüne alınmalıdır. Hayvan çalışmalarında mikofenolik asitin teratojenik potansiyeli olduğu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verisi).

MYFORTIC terapisi, negatif gebelik testi elde edilmediği sürece başlatılmamalıdır.

MYFORTIC, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Hastalar, tedavi sırasında gebe kaldıkları takdirde bunu hemen doktora bildirmelidir.

**Laktasyon dönemi**

Mikofenolik asitin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. MYFORTIC emzirme döneminde kontrendikedir (bkz bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

MYFORTIC laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Birçok ilaç insan sütü ile atıldığından ve emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde ciddi advers reaksiyonlar potansiyeli bulunduğundan, ilacın anne açısından önemi dikkate alınarak, tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonraki 6 hafta boyunca emzirmeden kaçınılması ya da bu tıbbi ürünün kullanımından kaçınılması yönünde karar verilmelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite:**

**Erkek hastalar**

Cinsel yönden aktif erkeklerin tedavi sırasında ve son MYFORTIC dozlarından sonra toplam 13 hafta süreyle kondom kullanmaları önerilir. Buna ek olarak, erkek hastaların kadın partnerlerinin de tedavi süresince ve son MYFORTIC dozundan sonra toplam 13 hafta boyunca yüksek derecede etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mikofenolik asidin araç ve makine kullanmaya etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. İlacın gerek etki mekanizması, gerek farmakodinamik profili ve gerekse bildirilen advers reaksiyonları, böyle bir etkinin olanaksız olduğunu göstermektedir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrol grubuna yer verilerek yapılan 2 çalışmada; aşağıdaki istenmeyen advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MYFORTIC'in ve mikofenolat mofetilin (1:1 oranında rasgele gruplandırılan), yeni böbrek nakledilmiş 423 ve böbrek naklinden sonra idame immünosupressif tedavi uygulayan 322 hastadaki ilaç emniyeti değerlendirilmiştir; advers olay insidansları, her 2 popülasyonda birbirine yakın bulunmuştur.

Lökopeni ve ishal, mikroemülsiyon şeklindeki siklosporinle ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılan MYFORTIC tedavisine en sık eşlik eden (hastaların en az %10'unda görülen) advers ilaç reaksiyonlarındandır.

**Habis hastalıklar**

MYFORTIC de içeren ilaç kombinasyonları şeklinde immünosupresif tedavi görmekte olan hastalarda; lenfoma ve özellikle deride görülenler olmak üzere diğer habis hastalık riski artar (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). MYFORTIC klinik çalışmalarında görülen habis hastalıkların tüm oranları aşağıdaki gibidir: 1 yıla varan süreler boyunca MYFORTIC kullanan 2 de novo hastada (%0.9) ve 2 idame tedavisi gören hastada (%1.3) lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma; 1 yıla varan süreler boyunca MYFORTIC kullanan de novo hastaların %0.9'unda ve idame tedavisi gören hastaların %1.8'inde melanoma dışı deri kanserleri; de novo hastaların %0.5'inde ve idame tedavisi gören hastaların %0.6'sında daha başka habis hastalıklar ortaya çıkmıştır.

**Fırsatçı enfeksiyonlar**

Fırsatçı enfeksiyon riski, organ nakli gerçekleştirilen bütün hastalarda yüksektir; bu risk, total immünosupressif yükle birlikte artar (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Sitomegalovirüs enfeksiyonu, candidiasis ve herpes simplex; yeni böbrek nakledilmiş diğer immünosupressif ilaçlarla birlikte MYFORTIC kullanan ve 1 yıl boyunca izlenen hastalarda kontrol grubuna yer vererek yapılan çalışmalarda en çok görülmüş olan fırsatçı enfeksiyonlardır. MYFORTIC klinik çalışmalarında gözlemlenen sitomegalovirüs enfeksiyonu (CMV) (seroloji, viremi veya hastalık) görülme oranı, yeni böbrek nakledilmiş hastalarda %21.6 ve idame tedavisi görenlerde % 1.9 olarak bildirilmiştir.

**Yaşlı hastalar**

İmmünosupresyon nedeniyle gelişen advers ilaç reaksiyonlarının görülme riski, yaşlı hastalarda genellikle artmış olabilir. İmmünosupressif tedavinin bir bölümü olarak MYFORTIC kullanan, ileri yaştaki hastalardaki advers reaksiyon riskinde; klinik çalışmalar sırasında MYFORTIC kullanan daha genç hastalara kıyasla, herhangi artış görülmemiştir.

**Diğer advers ilaç reaksiyonları**

Aşağıdaki tablo, randomize , çift-kör, kontrollu, çok merkezli iki faz III çalışmasında bildirilen MYFORTIC ile ilgili olası advers ilaç reaksiyonlarını içermektedir : Çalışmaların biri de novo böbrek nakledilmiş hastalar ile diğeri idame tedavisi gören böbrek nakledilmiş hastalar ile yapılmış, her iki çalışmada da MYFORTIC siklosporin mikroemülsiyon ve kortikosteroidlerle birlikte 12 ay boyunca günde 1440 mg dozda kullanılmıştır.

MedDRA sistemi organ sınıfları doğrultusunda uyarlanmıştır.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki kategorilere gore listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥.1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Viral, bakteriyal ve fungal enfeksiyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni

Yaygın olmayan:Yara enfeksiyonu, sepsis*, osteomiyelit*

**(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar**

Yaygın olmayan: Siğil*, bazal hücre karsinomu*, Kaposi sarkomu*, lenfoproliferatif bozukluklar, skuamöz hücre karsinomu*

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın olmayan Lenfosel*, lenfopeni*, nötropeni*, lenfadenopati*

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi, hiperlipidemi, diabetes mellitus*, hiperkolesterolemi*, hiperfosfatemi

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Delüzyonel algı*

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Başağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, insomnia*

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Konjuktivit*, görme bozukluğu*

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Taşikardi, pulmoner ödem*

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Pulmoner konjesyon*, wheezing*

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Diare

Yaygın: Karında gerginlik, karın ağrısı, karında hassasiyet, kabızlık, dispepsi, barsakta aşırı gaz, gastrit, gevşek dışkı, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Abdominal hassasiyet, pankreatit, geğirme, kötü ağız kokusu*, ileus*, özofajit*, peptik ülser*, subileus*, gastrointestinal kanama, ağız kuruluğu*, dudak ülserasyonu*, parotis kanalı tıkanması*, gastro-özefageal reflu hastalığı*, jinjival hiperplazi*, peritonit*

**Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alopesi, ciltte morluklar*

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı*, kas krampları

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Hematüri*, renal tübüler nekroz*, üretral striktür

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk, pireksi

Yaygın olmayan: Grip benzeri rahatsızlık, alt ekstremite ödemi*, ağrı, sertlik*, güçsüzlük*

* Sadece tek hastada (372 hasta arasından) rapor edilen olay

Not: Böbrek nakledilen hastalar, 1 yıla varan süreler boyunca günde 1440 mg MYFORTIC kullanmıştır. Yeni böbrek nakledilen ve idame tedavisi gören hastalarda, ikinci gruptaki insidansın daha düşük olma eğilimi göstermesine rağmen, benzer advers etki profilleri gözlenmiştir.

**Pazarlama sonrası deneyimde gözlenen advers ilaç reaksiyonları**

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, pazarlama sonrası deneyimden MYFORTIC ile spontan vaka raporları ve literatür vakalarından çıkarılmıştır. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir ve bu nedenle "bilinmiyor" olarak sınıflandırılmaktadır. Advers ilaç reaksiyonları, MedDRA'nın sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her sistem organ sınıfı içerisinde advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) azalan ciddiyet sırasına göre listelenmektedir.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:** Ruhsat onayı sonrası klinik çalışmalarda, pazarlama sonrası gözetim döneminde ve spontan raporlarda deri döküntüsü bir advers ilaç reaksiyonu olarak belirlenmiştir.

**Aşağıdaki advers reaksiyonlar, mikofenolik asit (MPA) türevlerinin sınıf etkisi olarak nitelendirilmiştir:**

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Ciddi, bazen yaşamı tehlikeye sokan menenjit, infeksiyöz endokardit, tüberküloz ve atipik mycobacterium enfeksiyonu dahil enfeksiyonlar. Özellikle BK virüs enfeksiyonunun neden olduğu polyoma virüsü ile ilişkili nöropati (PVAN). Bazen ölümcül olmak üzere, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:** Nötropeni, pansitopeni. Diğer immünosupresif ajanlarla kombinasyon halindeki mikofenolik asit (MPA) türevleri ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları rapor edilmiştir (bkz., bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

**Gastrointestinal bozukluklar:**

Kolit, özofajit (sitomegalovirüs koliti ve özofajiti dahil), sitomegalovirüs gastriti, pankreatit, barsak perforasyonu, gastrointestinal kanama, mide ülserleri, duodenum ülserleri, ileus.

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MYFORTIC ile kasti veya kaza sonucu doz aşımlarına ilişkin anekdot raporlar söz konusu olmuştur ancak hastaların tümü ilgili advers olaylar yaşanmamıştır.

Advers olayların bildirildiği doz aşımı olgularında, bu olaylar, sınıfın bilinen güvenlilik profili dahilindedir. Buna göre, MYFORTIC doz aşımı olasılıkla bağışıklık sisteminde aşırı baskılanmaya yol açacaktır ve fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis dahil olmak üzere enfeksiyonlara yatkınlığı arttırabilmektedir. Kan diskrazilerinin ortaya çıkması halinde (örn., mutlak nötrofil sayımının < 1.5 x 103 / mikrolitre olduğu nötropeni veya

anemi) Myfortic tedavisine ara verilmesi veya tedavinin durdurulması uygun olabilir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).

İnaktif metabolitin (mikofenolik asit glukonat, MPAG) vücuttan uzaklaştırılması için diyaliz kullanılabilirse de bu yöntemin, aktif ilacı (mikofenolik asit, MPA) klinikte önem taşıyacak miktarlarda vücuttan uzaklaştırması beklenmemelidir. Bunun başlıca nedeni, mikofenolik asidin plazma proteinlerine yüksek oranda (%97) bağlanmasıdır. Kolestiramin gibi, safra asidi sekestranları, mikofenolik asidin enterohepatik dolaşımını bozarak, sistemik EAA değerini azaltabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immünosupresan (ATC kodu: L04 A A06).

Mikofenolik asit, lenfosit proliferasyonunun, daha başka yolları kullanabilen diğer hücrelerin aksine, yeni sentez edilmiş pürinlere ihtiyaç duymakta olması nedeniyle, T- ve B lenfositlerinin çoğalmasını, diğer hücrelere kıyasla daha güçlü bir şekilde engeller. Mikofenolik asidin etki mekanizması böylece, sitokin transkripsiyonunu ve istirahat halindeki T-lenfositleri olumsuz yönde etkileyen kalsinörin inhibitörlerinin etki mekanizmasını tamamlayıcı nitelik taşır.

İki adet çok merkezli, randomize, çift kör pivot çalışmada erişkinlerde MYFORTIC (MPA) (onay) kullanılmıştır. İki çalışma da, karşılaştırma ürünü olarak piyasada bulunan Cellcept'in (MMF) kullanıldığı, referans tedavi kontrollü klinik çalışmalardır. İki çalışmada da etkililiğin ve güvenliliğin MMF'ye benzer olduğunu gösterilmiştir. İlk çalışmada 423 adet erişkin de novo renal transplant hastası yer almıştır (ERLB301) ve bu çalışmada etkililik açısından MPA'nın MMF ile eşdeğer olduğu ve benzer güvenlilik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. İkinci çalışma ise idame amaçlı böbrek nakli alan 322 hasta ile gerçekleştirilmiş (ERLB302) ve MMF idame immünosupresif tedavisi almakta olan renal transplant hastalarının, etkililik riske edilmeksizin, güvenle MPA'ya geçirilebileceklerini göstermiştir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**

Mikofenolik asit sodium tuzu halinde beyaz ila kirli beyaz renkte tozdur. Fizyolojik pH'daki sulu çözeltilerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. 0,1N hidroklorik asitte pratik olarak çözünmez.

<u>Emilim:</u>

Mikofenolat sodyum, oral olarak alındıktan sonra tama yakın olarak emilir. Enterik kaplı bir formülasyon kimliğini taşımasına uygun olarak, plazmadaki mikofenolik asit konsantrasyonlarının maksimal değerlere ulaşması için geçen süre ($t_{max}$), 1.5-2 saat kadardır. MYFORTIC'in enterik kaplı olmasının, mikofenolik asidin, mide gibi asidik ortamlarda salıverilmesini önlediği, *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.

Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan, stabil durumdaki, böbrek nakledilmiş hastalarda mikofenolik asit dozunun %93'ünün gastrointestinal kanaldan emildiği ve mutlak biyoyararlanım oranının %72 olduğu gösterilmiştir. 720 mg MYFORTIC'in yağ bakımından zengin (55 gram yağ, 1000 kalori) bir yemekle birlikte alınması, aç karnına alınmasına kıyasla mikofenolik asidin, etkinlikle ilişkili en önemli farmakokinetik parametre olan sistemik eğri altında kalan alan(EAA) değerinde değişiklik yapmaz. Ancak, maksimal mikofenolik asit konsantrasyonu ($C_{max}$) %33 oranında azalır.

Dağılım:

Mikofenolik asidin kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacmi, 50 litredir. Gerek mikofenolik asit (MPA); gerekse başlıca metaboliti olan mikofenolik asit glukuronid (MPAG), plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (sırasıyla %97 ve %82 oranında). Protein bağlanma yerlerinde azalma (üremi, karaciğer yetmezliği, hipoalbüminemi, proteinlere yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla birlikte kullanım), serbest mikofenolik asit konsantrasyonlarını artırabilir ve bu durumda, mikofenolik asitle ilişkili advers etkilerin görülme riski de artabilmektedir.

Biyotransformasyon:

Mikofenolik asidin eliminasyon yarı-ömrü 11.7 saat, plazma klirensi saatte 8.6 litredir. Mikofenolik asit öncelikle, glukuronil transferaz enzimi aracılı glukronidasyon reaksiyonu sonucu mikofenolik asidin fenolik glukuronidi (MPAG) yönünde metabolize edilir. Mikofenolik asidin başlıca metaboliti olan mikofenolik asit glukuronid, biyolojik aktiviteye sahip değildir. Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan, stabil durumdaki, böbrek nakledilmiş hastalarda, oral mikofenolik asit dozunun %28 kadarı sistemik dolaşıma karışmadan glukronidasyon reaksiyonu ile önce mikofenolik asit glukuronid oluşur. Eliminasyon yarı ömrü mikofenolik aside kıyasla daha uzun (15.7 saat) olan bu metabolitin plazma klirensi, saatte 0.45 litredir.

Eliminasyon:

İdrara çıkan mikofenolik asit miktarı ihmal edilebilir bir düzeydedir (%1.0'ından daha az) ama, mikofenolik asit glukuronidin büyük bölümü vücuttan, böbrekler yoluyla uzaklaştırılır. Safraya salgılanan mikofenolik asit glukuronid, barsak florası tarafından dekonjügasyona uğratılır ve böylece yeniden meydana gelen mikofenolik asit, tekrar emilebilir. MYFORTIC dozunun alınmasından 6-8 saat sonra, plazmadaki mikofenolik asit düzeyi, ikinci defa doruk noktasına yükselir ve bu, dekonjügasyonla oluşan mikofenolik asidin yeniden emilmesiyle bağdaşmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

MYFORTIC'in farmakokinetiği, dozuyla orantılı olup, incelenen doz sınırları arasında (180-2160 mg), lineer karakter taşımaktadır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki mikofenolik asit farmakokinetiği, böbrekleri hiç çalışmayan hastalardakinden farksız gözükmektedir. Buna karşılık mikofenolik asit glukuronat (MPAG) EAA değeri, böbrek fonksiyonu azaldıkça artmış ve anüri durumunda, böbrek fonksiyonu normal hastalardakinin yaklaşık 8 katı bulunmuştur. Hemodiyaliz, mikofenolik asidin ve mikofenolik asit glukuronatın klirensini etkilememiştir. Böbrek yetmezliğinde, plazmadaki serbest (proteinlere bağlı olmayan) mikofenolik asit düzeyi de anlamlı şekilde yükselebilir. Bu durum, kan üre konsantrasyonu yükseldiğinde, mikofenolik asidin plazma proteinlerine bağlanmasının azalmasına bağlı olabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Alkolik sirozu olan gönüllülerde mikofenolik asidin karaciğerdeki glukuronidasyonu, karaciğer parankimasının bu hastalığından nispeten etkilenmemiştir. Karaciğer hastalığının bu konjügasyon üzerindeki etkisi olasılıkla, mevcut patolojiye göre değişmektedir. Buna karşılık primer safra sirozu gibi, öncelikle biliyer hasarın söz konusu olduğu hastalıklar, glukuronidasyonu farklı şekilde etkileyebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda güvenlilik ve etkinlilik henüz kanıtlanmamıştır. MYFORTIC'in çocuklarda kullanılmasıyla ilgili farmakokinetik veri sayısı sınırlıdır. Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan, stabil durumdaki, böbrek nakledilmiş pediyatrik hastaların ortalama (SD) farmakokinetik parametreleri, yukarıdaki tabloda gösterilmiştir. Bu hastalarda mikofenolik aside ait maksimum konsantrasyon ve EAA değerlerinin, erişkin hastalara kıyasla daha fazla değişken olabiliği görülmektedir. Bu dozda kullanılan mikofenolik asidin ortalama EAA değeri günde 720 mg MYFORTIC kullanan erişkin hastalarda tipik olarak ölçülenden daha yüksek bulunmuştur. Çocuklardaki mikofenolik asidin ortalama sanal plazma klirensi, yaklaşık olarak saatte 7.7 olarak hesaplanmıştır. 200-300 mg/$m^2$'lik MYFORTIC dozuyla, 30-50 mikrogram . saat/mililitrelik mikofenolik asit EAA değeri elde edilmesi beklenmelidir.

Cinsiyet**:**

MYFORTIC farmakokinetiği, cinsiyetler arasında klinik önemi olan herhangi bir fark göstermez.

Geriyatrik popülasyon:

İlk veriler baz alındığında, mikofenolik asit kullanımı, yaşa göre klinik önemi olacak derecede değişen bir parametre olarak gözükmemektedir.

Etnik gruplar/ırklar:

18 sağlıklı Japon ve beyaz gönüllüye tek doz 720 mg MYFORTIC uygulamasını takiben MPA ve MPAG maruziyeti (AUCinf), beyazlara kıyasla Japon gönüllülerde sırasıyla %15 ve %22 daha düşük olmuştur. Pik MPAG konsantrasyonları (Cmaks), iki popülasyon arasında

benzer olmakla birlikte, MPA Cmaks değeri Japon gönüllülerde %9.6 daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, klinik olarak anlamlı herhangi bir farklılığa işaret etmemektedir.

Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan böbrek nakledilmiş hastalar:

MYFORTIC kullanılmasını takiben mikofenolik aside ait ortalama parametreler, aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Çoğul doz MYFORTIC ve kronik dozlar şeklinde kullanılan MYFORTIC farmakokinetiği, tek doz MYFORTIC farmakokinetiğine bakılarak tahmin edilebilir. Ameliyattan hemen sonraki erken dönemde, mikofenolik asidin ortalama EAA ve ortalama $C_{max}$ değerleri, ameliyattan 6 ay sonra ölçülecek olanların yaklaşık yarısıdır.

| **Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan, böbrek nakledilmiş hastalarda oral MYFORTIC verilmesini takiben, mikofenolik asidin ortalama (SD) farmakokinetik parametreleri** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Erişkin tek doz n=24** | **Doz (oral)** | **$T_{max}$ (saat)** | **$C_{max}$ (mikrogram/ml)** | **$EAA_{0-\infty}$ (mikrogram . saat/ml)** |
| | 720 mg | 2 | 26.1 (12.0) | 66.5 (22.6) |
| **Erişkin çoğul doz, 6 gün boyunca günde 2 doz n=12** | **Doz (oral)** | **$T_{max}$ (saat)** | **$C_{max}$ (mikrogram/ml)** | **$EAA_{0-12}$ (mikrogram . saat/ml)** |
| | 720 mg | 2 | 37.0 (13.3) | 67.9 (20.3) |
| **Erişkin çoğul doz, 28 gün boyunca günde 2 defa n=36** | **Doz (oral)** | **$T_{max}$ (saat)** | **$C_{max}$ (mikrogram/ml)** | **$EAA_{0-12}$ (mikrogram . saat/ml)** |
| | 720 mg | 2.5 | 31.2(18.1) | 71.2(26.3) |
| **Erişkin kronik çoğul doz, günde 2 defa (ERLB 301 çalışması) n = 48** | **Doz** | **$T_{max}$ (saat)** | **$C_{max}$ (mikrogram/ml)** | **$EAA_{0-12}$ (mikrogram . saat/ml)** |
| Transplantas-yondan 14 gün sonra | 720 mg | 2 | 13.9 (8.6) | 29.1(10.4) |
| Transplantas-yondan 3 ay sonra | 720 mg | 2 | 24.6 (13.2) | 50.7(17.3) |
| Transplantas-yondan 6 ay sonra | 720 mg | 2 | 23.0 (10.1) | 55.7( 14.6) |
| **Pediyatrik tek doz, n=10** | **Doz** | **$T_{max}$ (saat)** | **$C_{max}$ (mikrogram/ml)** | **$EAA_{0-\infty}$ (mikrogram . saat/ml)** |
| | 450 mg/$m^2$ | 2-2.5 | 31.9 ( 18.2) | 76.2 (25.2) |

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

**Karsinogenez, Mutagenez, Fertilite bozulması**

Sıçanlarda yapılan ve 104 hafta devam eden bir oral karsinojen etki çalışmasında, günde 9 mg/kg'a varan mikofenolat sodyum dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır. Bu çalışmada test edilen en yüksek doz, önerilen dozda (günde 1440 mg) MYFORTIC kullanan hastalarda gözlemlenenin yaklaşık 0.6-1.2 katı olan sistemik EAA değerine neden olmuştur. Sıçanlarda mikofenolat mofetil kullanılarak yapılan, paralel bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. $P53^{\pm}$ (heterozigot) transgenik fare modelinde yapılan, 26 haftalık oral karsinojen etki çalışmasında, günde 200 miligrama kadar olan mikofenolat sodyum dozları, tümör oluşmasına neden olmamıştır. Bu çalışmada kullanılan en yüksek doz (200 mg/kg) böbrek nakledilen hastalarda önerilen günlük dozla (1440 mg)elde edilenin yaklaşık 5 katına eşit sistemik EAA değerine neden olmuştur.

Mikofenolat sodyumun genotoksik potansiyeli, 5 yöntemle ölçülmüştür. Mikofenolik asit; fare lenfoma/timidin kinaz yönteminde, V79 Çin hamsterlerindeki miknonükleus testinde ve *in vivo* fare mikronükleus testinde genotoksik bulunmuştur. Buna karşılık mikofenolat sodyum, bakteriyel mutasyon testinde veya insan lenfositlerindeki kromozom aberrasyon testinde genotoksik etki göstermemiştir. Farelerdeki bir kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik etki gösteren en düşük doz, böbrek nakledilen hastalarda kullanılan günlük klinik MYFORTIC dozuna eşlik eden sistemik EAA veya $C_{max}$ (1440 mg) değerinin yaklaşık 3 katına eşdeğer bir sistemik EAA değerine neden olmuştur. Gözlemlenen mutajen etkinin hücrede, DNA sentezi amacıyla kullanılan havuzda bulunan nükleotidlerin nispi miktarındaki bir değişiklikten kaynaklanıyor olması mümkündür.

Günde 40 mg/kg'a kadar çıkan oral dozlarda kullanılan mikofenolat sodyum, erkek sıçanların fertilitesini etkilememiştir. Bu dozdaki sistemik EAA değeri, klinikte test edilen günlük MYFORTIC dozlarına (1440 mg) eşlik eden EAA değerinin yaklaşık 9 katıdır. Günde 20 mg/kg'a kadar olan dozlar, dişi sıçanların fertilitesi üzerinde etkisiz kalmış ve bu dozda, maternal toksisite ve embriyotoksisite görülmüştür.

**Hayvalarda toksisite ve farmakoloji**

Sıçanlarda ve farelerde mikofenolat sodyum kullanılarak yapılan toksisite çalışmalarında etkilenen başlıca organlar, hematopoietik sistemle lenfoid sistem olmuştur. MPA'ya maruz bırakılan kemirgenlerde aplastik, rejeneratif aneminin doz sınırlayıcı toksisite olduğu belirlenmiştir. Miyelogram değerlendirildiğinde eritroid hücrelerde belirgin bir azalma (polikromatik eritroblastlar ve normoblastlar), doza bağlı olarak dalakta büyüme ve ekstramedüller hematopoezde artış görülmüştür. Bu etkiler, böbrek nakledilen hastalarda önerilen günlük MYFORTIC dozuna (1440 mg) eşlik edene eşit veya daha düşük sistemik EAA değerlerinde kendini göstermiştir.

Mikofenolat sodyumun hayvanlardaki toksisite profili, mikofenolik asit kullanan insanlarda görülen advers olaylarla bağdaşmaktadır. İnsanlardaki gözlemler, hasta popülasyonunu daha yakından ilgilendiren ilaç emniyeti verileri sağlamaktadır(bkz bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tek oral mikofenolik asit dozları sıçanlarda orta derecede iyi ($LD_{50}$ 350-370 mg/kg), farelerde ve maymunlarda iyi ($LD_{50}$ > 1000 mg/kg), tavşanlarda ise son derece iyi ($LD_{50}$ > 6000 mg/kg) tolere edilmiştir.

Sıçanlarda mikofenolat sodyum kullanılarak yapılan bir teratojen etki çalışmasında, günde 1 mg/kg gibi düşük dozlarda bile yavrularda malformasyonlar ve bu arada anoftalmi, eksensefali ve göbek fıtığı görülmüştür. Bu dozdaki sistemik EAA klinik olarak günde 1.44 mg MYFORTIC kullanılmasına eşlik eden sistemik EAA değerinin yaklaşık %5'i kadardır (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon). Sıçanlardaki doğum öncesi ve sonrası çalışmada, mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) 3 mg/kg'lık yüksek dozda gelişimde gecikmelere neden olmuştur (dişilerde anormal pupiler refleks ve erkeklerde prepüsyal ayrışma).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Povidon(K-30)

Krospovidon

Susuz laktoz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat.

Hipromelloz ftalat/hidroksipropilmetilselüloz ftalat

Titanyum dioksit (E171)

Demir oksit sarı (E172)

İndigotin (E132)

### 6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

### 6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan ve rutubetten koruyunuz. Orijinal ambalajında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA / AL / PVC alüminyum blisterde;

MYFORTIC 180 mg gastro-rezistan tablet 120 tablet

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

MYFORTIC tablet, enterik kaplamanın bozulmaması için ezilmemelidir (5.2 Farmakokinetik özellikler bölümüne bkz). Mikofenolat sodyum teratojenik etki göstermiştir (bkz bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon). Herhangi bir nedenle MYFORTIC tabletler ezilirse, toz halindeki ilacın solunmasından ya da deri ve mukoza ile doğrudan temasından kaçınınız.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri 34912 Kurtköy-İstanbul

Tel : 216 560 10 00

Fax : 212 326 90 74

## 8. RUHSAT NUMARASI

114/90

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.10.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 23.10.2008

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ