Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/148/cellcept-500-mg-4-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AA06

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELLCEPT 500 mg i.v. infüzyon solüsyonu için toz içeren flakon

## 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

İ.v. infüzyon solüsyonu için toz içeren flakon.

İ.v. 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 4.2).

## 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 MMF, transplantasyondan sonraki ilk yılda sağkalımı iyileştirmiştir.

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

CELLCEPT siklosporin ve kortikosteroidlerle aynı anda kullanılmalıdır.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**DİKKAT: CELLCEPT İ.V. SOLÜSYON ASLA HIZLI VEYA BOLUS İ.V. ŞEKLİNDE ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.**

**Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:**
CELLCEPT i.v., oral yoldan CELLCEPT alamayan hastalar için CELLCEPT kapsül ve tablete alternatif bir dozaj formudur. CELLCEPT i.v. transplantasyonu takiben 24

saat içinde uygulanmalıdır. CELLCEPT i.v. 14 güne kadar kullanılabilir. Hastalar oral tedaviyi tolere edebilecek duruma gelir gelmez tedavi oral CELLCEPT tedavisi ile değiştirilmelidir.

Yetişkinler:

Böbrek reddi profilaksisinde standart dozu
Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için oral ya da intravenöz (2 SAATTEN AZ OLMAYAN süreyle) günde iki kere 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) önerilir. Klinik çalışmalarda günde iki kere 1.5 g'lık doz (günlük doz 3 g) kullanılmasının, güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmasına karşın böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda etkinlik açısından hiçbir avantaj gösterilememiştir. Günde 2 g CELLCEPT alan hastalarda, günde 3 g CELLCEPT alan hastalara kıyasla, genel güvenlilik profilinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kalp reddi profilaksisinde standart dozu
Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için oral ya da intravenöz (2 SAATTEN AZ OLMAYAN süreyle) günde iki kere 1.5 g'lık doz (günlük doz 3 g) önerilir.

Karaciğer reddi profilaksisinde standart dozu
Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için günde iki kere intravenöz (2 SAATTEN AZ OLMAYAN süreyle) 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) ya da günde iki kez oral 1.5 g'lık doz (günlük 3 g) önerilir.

İlk veya refrakter böbrek reddi tedavisinde standart dozu
İlk veya refrakter red tedavisinde oral ya da intravenöz (2 SAATTEN AZ OLMAYAN süreyle) günde iki kere (günlük doz 3 g) 1.5 g'lık doz önerilir.

CELLCEPT'in başlangıç dozu; böbrek, kalp veya karaciğer transplantasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede verilmelidir.

**Uygulama şekli:**
İntravenöz (i.v.) kullanım içindir. Rekonstitüsyon ve %5 dekstroz i.v. infüzyon ile 6 mg/mL konsantrasyona seyreltmeyi takiben, CELLCEPT i.v. 2 SAATTEN AZ OLMAYAN süreyle periferal veya santral bir venden yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

<u>İnfüzyon solüsyonunun hazırlanması (6 mg/mL)</u>

CELLCEPT, antibakteriyel koruyucu madde içermez dolayısıyla ürünün sulandırılması ve seyreltilmesi aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

CELLCEPT iki basamakta hazırlanmalıdır: birinci basamak %5 dekstroz i.v. infüzyon ile sulandırma basamağıdır ve ikinci basamak %5 dekstroz i.v infüzyonu ile seyreltmedir. Detaylı bilgi aşağıda verilmektedir:

1. basamak:
a) Her 1 g'lık dozu hazırlamak için iki flakon CELLCEPT kullanılır, her 1.5 g doz için ise üç flakon gerekir. Her flakona 14 mL %5 dekstroz i.v. infüzyon ilave ederek sulandırınız.
b) İlacın çözünerek hafifce sarı bir solüsyon vermesi için flakonu yavaşça çalkalayınız.
c) Solüsyonu partikül ve renk değişimi açısından izleyiniz, eğer bir değişiklik varsa kullanmayınız.

2. basamak:
a) Daha sonra 1 g'lık dozu hazırlamak için, iki sulandırılmış flakonun içeriğini (yaklaşık 2×15 mL) 140 mL % 5 Dekstroz intravenöz infüzyonu içinde seyreltiniz. 1.5 g'lık bir doz hazırlamak için sulandırılmış üç flakon içeriğini (yaklaşık 3 × 15 mL) 210 mL % 5 dekstroz intravenöz infüzyonu içinde seyreltiniz. Her iki solüsyonunda final konsantrasyonu yaklaşık mL'de 6 mg mikofenolat mofetil olmalıdır.
b) Solüsyonu partikül ve renk açısından izleyiniz, eğer bir değişiklik varsa kullanmayınız.

Eğer infüzyon solüsyonu uygulamadan hemen önce hazırlanmamışsa, ilacın sulandırılması ve seyreltilmesini takiben 4 saat içinde infüzyon başlamalıdır. Solüsyonları 15-30$^{o}$C arasında saklayınız.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar
Ciddi kronik böbrek işlev yetmezliği olan böbrek transplantasyonu hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dak/1.73 $m^2$) böbrek transplantasyonundan hemen sonraki dönemin dışında veya akut ya da refrakter red tedavisinden sonra, günde iki kere 1 gramdan fazla dozların uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

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

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalar
Operasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4 ;bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**
Ciddi hepatik parenkim karaciğer hastalığı olan böbrek transplantasyonu hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).
Ciddi hepatik parenkim karaciğer hastalığı olan kalp transplantasyonu hastaları için herhangi bir veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik hastalarda CELLCEPT i.v. kullanımı hakkında yeterli etkinlik ve güvenlilik verisi mevcut değildir. CELLCEPT i.v. infüzyon ile pediyatrik renal transplantasyon hastaları ve pediyatrik karaciğer transplantasyon hastaları için farmakokinetik veri mevcut değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Böbrek transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1 g'lık doz ve kalp veya karaciğer transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1.5 g'lık doz yaşlı hastalar için uygundur (bkz. bölüm 4.4).

Diğer
Nötropenik hastalar: Nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı <1.3 x $10^3$/mL) CELLCEPT uygulamasına ara verilmeli veya doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

## 4.3 Kontrendikasyonlar

CELLCEPT'e karşı alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.

CELLCEPT;
- Etkin madde mikofenolat mofetile, mikofenolik aside karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Polisorbat 80'e alerji gösteren hastalarda,
- Laktasyonda,

kontrendikedir.

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmunosupresyon, artmış enfeksiyon duyarlılığına ve olası lenfoma gelişimine yol açabilir. Yalnızca, immünsupresif tedavi ve transplantasyon hastalarının tedavisinde deneyimli olan hekimler CELLCEPT uygulamalıdır. İlacı alan hastalar, yeterli laboratuar, destekleyici tıbbi ilaçlar ve personel ile donatılmış tesislerde tedavi edilmelidir. İdame tedavisinden sorumlu olan hekim, hastanın takibi için gerekli olan eksiksiz bilgiye sahip olmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Gebelik sırasında CELLCEPT kullanımı artan oranlarda gebelik kaybı ve konjenital malformasyonlarla ilişkilidir.

Lenfoma ve malignite
İlaç kombinasyonları içeren immünsüpresif tedavi uygulanan tüm hastalarda olduğu gibi, immünsüpresif 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, immünosüpresyonun yoğunluk ve süresi ile ilişkili görünmektedir.

Deri kanseri açısından artmış risk altında olan tüm hastalarda olduğu gibi, güneş ışığına ve UV ışınlara maruz kalınması, koruyucu giysiler giyilerek ve koruma faktörü yüksek kremler kullanılarak sınırlanmalıdır.

Pediyatrik hastalarda lenfoproliferatif bozukluk (2/148 hasta) dışında malignite görülmemiştir.

Diğer immünsupresif ajanlarla kombinasyon
Klinik çalışmalarda CELLCEPT antitimosit globulin, OKT3, siklosporin ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde verilmiştir. CELLCEPT'in diğer

immünsupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanımının etkinlik ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

Enfeksiyonlar
Bağışıklık sisteminin aşırı baskılanması da fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis gibi enfeksiyonlara eğilimi artırabilir. Böbrek, kalp ve karaciğer organ reddi için yapılan kontrollü çalışmalarda CELLCEPT (2 g veya 3 g) alan hastalardan, renal ve kardiyak hastaların yaklaşık % 2'sinde ve hepatik hastaların % 5'inde ölümcül enfeksiyonlar/sepsis görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)
Polyomavirüslerin sebep olduğu gibi, bu tür enfeksiyonlar latent viral reaktivasyonu içerirler. CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili, bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Hemiparezi, apati, konfüzyon, kognitif yetersizlik ve ataksi en sık gözlenen klinik özelliklerdendir. Bildirilen vakalarda, immün sistem yetersizliği ve immünosüpresan tedaviler gibi PML için risk faktörleri mevcuttur. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda doktorlar, nörolojik belirtiler gösteren hastalarda ayırıcı tanı için PML'yi dikkate almalı ve klinikte belirtildiği şekilde bir nöroloğa danışılması da göz önünde bulundurulmalıdır. PML gözlemlenen hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir. Doktorlar, transplant hastalarında azalmış immünosüpresyonun greft için risk oluşturabileceğini göz önüne almalıdırlar.

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda CELLCEPT kullanımı sırasında, BK virüs ile ilişkili nefropati görülmüştür. Bu enfeksiyon bazen renal greft kaybına yol açan ciddi sonuçlar ile ilişkili olabilir. Hastaların izlenmesi, BK virus ile ilişkili nefropati riski taşıyan hastaları tespit etmeye yardımcı olabilir. BK virüs ile ilişkili nefropati belirtileri gösteren hastalar için immünosüpresyonun azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA)
CELLCEPT'i diğer immünosüpresan ajanlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır. Mikofenolat mofetil kaynaklı PRCA'nın mekanizması bilinmemektedir; bir immünosüpresyon küründeki diğer immünosüpresanların ve kombinasyonlarının rölatif katkıları da bilinmemektedir. Bazı vakalarda doz azaltılması veya CELLCEPT tedavisinin kesilmesi durumunda PRCA'nın geri dönüşümlü olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte nakil hastalarında azalmış immünosüpresyon grefti riske atabilir.

Gebelik
Mikofenolat mofetil hamile kadınlarda kullanıldığında fetal hasara sebep olabilir.

Hamilelik durumunun negatif olduğunun ispat edilmesi koşuluyla kadın hastalarda kullanılabilir. CELLCEPT kullanan kadın hastalarda hamilelik testi negatif olduğu gösterildikten sonra, ilaç kullanımı süresince etkili doğum kontrol yöntemleri uygulanması önerilir. İlaç kesildikten sonra hasta 6 hafta süre ile hamile kalmamalıdır.

Hastalar, CELLCEPT'in oral konraseptif ilaçlardaki hormonların kandaki seviyelerini düşürebildiği ve teorik olarak bu ilaçların etkinliğini de azaltabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler.

Nötropeni
Günde 3 g CELLCEPT kullanan böbrek hastalarının % 2'sinde, kalp hastalarının % 2.8'inde ve karaciğer transplant hastalarının % 3.6'sında ciddi nötropeni [mutlak nötrofil sayısı (MNS)<0.5 x $10^3$/ mikrolitre] gelişmiştir (bkz. bölüm 4.8). CELLCEPT alan hastalar özellikle nötropeni açısından takip edilmelidirler. Nötropeni gelişimi CELLCEPT'e, birlikte kullanılan ilaçlara, viral enfeksiyona veya bu nedenlerin kombinasyonuna bağlı olabilir (bkz.bölüm 4.2). Eğer nötropeni gelişirse (MNS <1.3 x $10^3$/mikrolitre), CELLCEPT kullanımına ara verilmeli veya doz düşürülmeli ve hasta dikkatle takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Nötropeni, böbrek, kalp ve karaciğer organ reddini önlemek amacıyla kullanılan hastalarda sıklıkla transplantasyon sonrasındaki 31 – 180 gün arası dönemde gözlemlenmiştir.

CELLCEPT alan hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisi, beklenmedik çürükler, kanama ya da kemik iliği depresyonuna ilişkin başka belirtiler ortaya çıktığında, bunları derhal bildirmeleri gerektiği açıklanmalıdır.
**Dikkat: CELLCEPT i.v. solüsyon asla hızlı veya bolus i.v. şeklinde enjekte edilmemelidir.**

Genel
Hastalara, CELLCEPT tedavisi sırasında aşıların daha az etkili olacağı ve canlı zayıflatılmış aşı kullanımından kaçınılması gerektiği söylenmelidir (bkz. bölüm 4.5). İnfluenza aşısı yararlı olabilir*;* ilacı reçeteleyen hekimler influenza aşısı için ulusal rehberlere başvurmalıdır.

Günde 3 g CELLCEPT ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarının yaklaşık %3'ünde, kalp nakli hastalarının %1.7'sinde ve karaciğer nakli yapılan hastaların %5.4'ünde gastrointestinal kanama (hastaneye yatışa sebep olan) görülmüştür. Pediyatrik böbrek nakli yapılan hastalarda 5/148 oranında gastrointestinal kanama (hastaneye yatışa sebep olan) görülmüştür.

Gastrointestinal perforasyon nadir olarak görülmüştür. CELLCEPT kullanan çoğu hasta, komplikasyona sebep olan başka ilaçlar da kullanmaktadır. Aktif peptik ülseri olan hastalar mikofenolat mofetil ile yapılan klinik çalışmaların dışında bırakılmışlardır. CELLCEPT, nadir olgularda sindirim sisteminde gastrointestinal kanal ülserasyonları, kanama ve perforasyonu içeren advers olayların sıklığındaki bir artışla bağlantılı olduğu için, aktif sindirim sistemi hastalığı olanlarda dikkatle uygulanmalıdır.

CELLCEPT, bir IMPDH (inozin monofostat dehidrogenaz) inhibitörü olduğundan; teorik olarak, ender kalıtsal hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaz (HGPRT) eksikliği olan (Lesch-Nyhan ve Kelley-Seegmiller sendromu gibi) hastalarda kullanılmamalıdır.

CELLCEPT'in azatioprinle aynı anda uygulanması önerilmez, bunun nedeni ikisinin de kemik iliğini baskılama potansiyeli bulunması ve bu tip birlikte uygulamalar üzerinde henüz çalışılmamış olmasıdır.

Mikofenolik asit (MPA) eğri altındaki alanında (EAA) kolestiramin ile görülen anlamlı azalma dikkate alındığında, CELLCEPT'in etkinliğini azaltma potansiyeline sahip

olmaları nedeniyle enterohepatik resirkülasyonu etkileyebilecek olan ilaçlarla CELLCEPT'in aynı anda kullanımı dikkat gerektirir (bkz. bölüm 4.5).

Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dk/1.73 $m^2$) ve tek doz CELLCEPT alan hastalarda, düşük düzeylerde böbrek yetmezliği olanlara ve normal sağlıklı gönüllülere göre MPA ve MPAG EAA değerleri yüksek konsantrasyonda seyretmiştir. MPAG'nin bu seviyelerine uzun süre maruz kalınmasına ilişkin güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan hastalara günde iki kez 1 g'dan daha yüksek dozların uygulanmasından kaçınılması ve bu hastaların dikkatlice gözlemlenmesi gerekir (bkz. bölüm 5.2 ;bölüm 4.2).

Gecikmiş böbrek greft fonksiyonlu transplantasyon sonrası hastalara doz ayarlaması tavsiye edilmemektedir, fakat hastalar dikkatle takip edilmelidir (bkz. bölüm 5.2; bölüm 4.2). Ciddi böbrek yetmezliği olan kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarına dair veri bulunmamaktadır. CELLCEPT potansiyel faydası, potansiyel riske ağır bastığı durumlarda ciddi kronik böbrek yetmezliği bulunan kalp veya karaciğer nakli hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

Yaşlı hastalar genç bireylere oranla, advers olaylar açısından daha yüksek risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.4).

Hastalar için bilgiler
Hastalara dozaj talimatları tam olarak verilmeli ve hastalar, artmış lenfoproliferatif hastalık ve diğer maligniteler hakkında bilgilendirilmelidirler.

Hastalar, CELLCEPT kullanımı sırasında düzenli olarak gerekli laboratuvar testlerini yaptırmaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarla hamilelik planları hakkında görüşülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınları, CELLCEPT'in gebelik sırasında kullanımının, ilk üç aylık dönemde gebelik kaybında ve doğum defektlerinde risk artışı ile ilişkilendirildiği ve etkin doğum kontrol yöntemleri uygulamaları gerektiği yönünde bilgilendiriniz.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, CELLCEPT tedavisine başlamadan 4 hafta önce etkin doğum kontrol yöntemleri (en az iki tane) kullanmalı ve cinsel ilişkinin tamamen bırakılması tercih edilmedikçe, CELLCEPT tedavisi tamamladıktan 6 hafta sonrasına kadar doğum kontrolüne devam etmelidirler.

Hamilelik planlayan bir kadın hasta, diğer immünosüpresanlarla tedavi edilemiyorsa CELLCEPT kullanılmalıdır.

Laboratuvar takibi
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 yaptırmalıdırlar.

CELLCEPT her bir flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir.

## 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. 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.

Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antiasitler:
Antiasitlerle birlikte uygulandığında mikofenolat mofetilin absorbsiyonu azalır. CELLCEPT, magnezyum ve alüminyum hidroksid içeren antiasit kullanan hastalara da uygulanabilir fakat CELLCEPT ve antiasidin aynı anda uygulanmaması tavsiye edilir.

Kolestiramin:
4 gün, günde üç kez 4 g kolestiramin uygulanmış olan normal, sağlıklı gönüllülere 1.5 g mikofenolat mofetilin tek doz uygulanmasından sonra, MPA'nın EAA'sında yaklaşık %40 azalma saptanmıştır. Bu azalma, resirküle MPAG ile kolestiraminin barsakta bağlanması yüzünden enterohepatik resirkülasyonun kesilmesiyle uyumludur. Bir miktar enterohepatik resirkülasyonun, CELLCEPT'in intravenöz uygulamasını takiben de görülebileceği tahmin edilmektedir. Bu sebeple CELLCEPT'in kolestiramin veya diğer enterohepatik resirkülasyonla etkileşen ilaçlarla verilmemesi tavsiye edilir. Birlikte kullanım sırasında veya enterohepatik resirkülasyon ile etkileşen ilaçlar alınırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Siklosporin A:
Mikofenolat mofetil, siklosporin A (CsA) farmakokinetiğini etkilememiştir. Ancak böbrek transplantasyonu hastalarında, CELLCEPT ve CsA'nın birlikte kullanımı, sirolimus ve benzer dozlarda CELLCEPT alan hastalara kıyasla, MPA maruziyetinde %30-50 oranında azalma ile sonuçlanmıştır.

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

Oral kontraseptifler:
Oral kontraseptiflerin farmakokinetiği, CELLCEPT uygulamasından etkilenmez. Üç menstrüel siklus boyunca CELLCEPT (günde iki kere 1 g) ile etinilöstradiol (0.02-0.04 mg) ve levonorgestrel (0.05-0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) veya gestoden (0.05-0.10 mg) içeren oral kontraseptiflerin birlikte uygulandığı psöriasisli 18 kadında yapılan bir çalışma CELLCEPT'in serum progesteron, LH ve FSH düzeylerine klinik hiçbir etkide bulunmadığını göstermiştir. Bu, CELLCEPT'in oral kontraseptiflerin ovülasyonu

baskılayıcı etkisini değiştirmediğini gösterir (bkz. bölüm 4.6). Bununla birlikte oral kontraseptiflerin CELLCEPT'le birlikte kullanımında dikkat edilmeli ve ek doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir.

Rifampisin:
Doz için yapılan düzeltmenin ardından, tek kalp-akciğer transplantasyonu hastasında rifampisinin birlikte alımı ile MPA maruziyetinde (EAA 0-12 saat) % 70 azalma gözlenmiştir. Bu nedenle ilaçlar birlikte kullanılırken, MPA maruziyet seviyelerinin izlenmesi ve klinik etkinlik sağlanması amacıyla CELLCEPT dozlarının ayarlanması önerilmektedir. Faydası riskinden fazla olmadıkça CELLCEPT'in rifampisin ile eşzamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir.

Takrolimus:
CELLCEPT ile birlikte alınan takrolimus maruziyetinin, karaciğer transplantasyonu alıcılarında MPA EAA veya $C_{maks}$'ına etkisi olmamıştır. Benzer bulgu, böbrek transplantasyonu alıcılarında gerçekleştirilen son çalışmada da gözlenmiştir. Böbrek transplantasyonu hastalarında takrolimus konsantrasyonunun CELLCEPT ile değişmediği gösterilmiştir. Ancak karaciğer transplantasyonu hastalarında, takrolimus alan hastalara çoklu CELLCEPT dozları uygulandığında, takrolimus EAA'ında yaklaşık % 20 azalma olmuştur.

Trimetoprim/sülfametoksazol, norfloksasin ve metronidazol:
CELLCEPT herhangi bir antibiyotik ile birlikte ayrı olarak uygulandığında, MPA'nın sistemik maruziyetine etkisi olduğu gözlenmemiştir. Buna karşılık, norfloksasin ve metronidazol kombinasyonu, tek doz CELLCEPT sonrasında MPA $EAA_{0-48}$'ını % 30 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, CELLCEPT'in norfloksasin ve metronidazol kombinasyonu ile birlikte verilmesi tavsiye edilmemektedir. MMF'nin, norfloksasin veya metronidazol ile ayrı olarak uygulanmasının MPA $EAA_{0-48}$'ında belirgin bir etkisi olmamıştır.

Siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit:
Oral siprofloksasin veya amoksisilin/klavulanik asit başlanmasından hemen sonraki günlerde böbrek nakli hastalarında ön-doz MPA konsantrasyonlarında % 54 oranında düşüş bildirilmiştir. Bu etkiler, antibiyotik kullanımına devam edilmesi ile azalmış, antibiyotik kullanımının bırakılmasıyla kesilmiştir. Ön-doz seviyesindeki değişiklikler tüm MPA maruziyetindeki değişiklikleri tam olarak temsil edemeyeceği için bu gözlemlerin klinik ilgisi net değildir.

Diğer etkileşmeler:
Maymunlarda, probenesidin mikofenolat mofetil ile birlikte kullanımı MPAG'nın plazma EAA'ını 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.

Gastrointestinal florayı etkileyen ilaçlar enterohepatik resirkülasyonu bozarak mikofenolat mofetil ile etkileşebilir. MPAG hidrolizi ile etkileşim, daha az MPA absorbsiyonuna sebep olur.

Sevelamer ve CELLCEPT'in erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda birlikte alımı, MPA $C_{maks}$ ve $EAA_{0-12}$'ını sırasıyla % 30 ve %25 azaltmıştır. Bu veriler, MPA emilimine

etkisini minimize etmek amacıyla, sevelamer ve diğer kalsiyumsuz fosfat bağlayıcılarının tercihen CELLCEPT ile aynı anda verilmemesi gerektiğini göstermektedir. Ya da sevelamer ve kalsiyumsuz fosfat bağlayıcılarının tercihen CELLCEPT alımından 2 saat sonra verilmesi önerilmektedir.

Canlı aşılar:
CELLCEPT tedavisi sırasında canlı aşı kullanımından kaçınılmalı ve hastalar aşının daha az etkili olacağı konusunda uyarılmalıdırlar. Grip aşısı önemli olabilir. Doktorlar grip aşısı için lokal kılavuzları referans almalıdırlar. Yetersiz bağışıklık yanıtı olan hastalara canlı aşılar verilmemelidir. Diğer aşılara antikor yanıtı da azalmış olabilir (bkz. bölüm 4.4).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Mikofenolat mofetil'in gebelik ve/veya fetus üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda CELLCEPT kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, tedaviye başlanmadan 1 hafta önceki serum ya da idrar gebelik testlerinin, en az 50 mIU/mL duyarlılıkla negatif olması gerekir. Negatif gebelik testi sonucunu gösteren bir rapor olmaksızın, hekim CELLCEPT ile tedaviye başlamamalıdır.

Histerektomi dışında kısırlık öyküsü bulunsa bile CELLCEPT tedavisinin başlangıcında, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten 6 hafta sonrasına kadar etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Seçilen yöntem, cinsel ilişkinin tamamen bırakılması değilse iki güvenilir kontrasepsiyon metodu aynı anda kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Gebelik, tedavi sırasında meydana gelirse hekim ve hasta gebeliği sonlandırmanın gerekliliği üzerinde görüşerek karar vermelidir.

Hekimler, kadın hastaları gebelik sırasında CELLCEPT kullanımının artan oranlarda gebelik kaybı ve konjenital malformasyonla ilişkili olduğu konusunda bilgilendirmelidir.

**Gebelik dönemi**
CELLCEPT'in gebelik sırasında kullanımı, ilk üç aylık dönemde gebelik kaybında ve konjenital malformasyonda risk artışı, özellikle dış kulak ve yarık dudak ile yarık

damağı da içeren yüz anomalileri ve distal ekstremite, kalp, özofagus ve böbrek anomalileri ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde gözlemlenen pozitif fetal risk kanıtlarına ve ABD Ulusal Transplantasyon Gebelik Kayıtları'na dayanarak gebelik kategorisi "D" olarak değiştirilmiştir. Bu durum, hayvanlarda yapılan üreme toksikolojisi çalışmalarında görülen malformasyonlarla benzerlik göstermektedir.

Gebe fare ve tavşanlara organogenez sırasında doz verildiğinde, fetal gelişimde advers etkiler (sakatlık dahil) oluşmuştur. Bu yanıtlar, maternal toksisite ile ilişkili dozlardan daha düşük dozlarda ve böbrek, kalp ve karaciğer trasplantasyonu için klinik çalışmalarda önerilen dozlardan daha düşük dozlarda olmuştur. Gebe kadınlara ilişkin yeterli ve kontrollü hiçbir çalışma yoktur. Ancak, hayvanlarda teratojenik etkileri olduğu gösterildiğinden, CELLCEPT gebe kadınlara uygulandığında, fetal hasara neden olabilir. Bu nedenle hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda CELLCEPT kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Mikofenolat mofetil'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, mikofenolat mofetil'in sütle atıldığını göstermektedir.

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

**Üreme yeteneği/ Fertilite**
Üreme yeteneği üzerine etkileri için bakınız bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

İmmün süpresif ilaçlara bağlı advers olay profilinin oluşturulması, altta yatan hastalıkların varlığı ve başka birçok ilacın aynı anda kullanımı nedeniyle genellikle zordur.

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

Aşağıdaki yan etkiler klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır

CELLCEPT'in böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonunda organ reddinin önlenmesinde siklosporin ve kortikosteroidler ile kombine olarak kullanımıyla ilişkili temel yan etkiler diyare, lökopeni, sepsis ve kusmayı içerir; bazı enfeksiyon tiplerinin (örn. fırsatçı enfeksiyonlar) görülme sıklığında artma gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).
CELLCEPT i.v. uygulamasıyla ilişkili olan yan etki profili oral uygulamadan sonra gözlenenle benzerdir.

Refrakter böbrek transplantasyonu reddi için tedavi edilen hastalarda CELLCEPT'in güvenlilik profili, günlük 3 g dozda böbrek reddinin engellenmesi için yapılan üç kontrollü çalışmada gözlenen ile benzer olmuştur. CELLCEPT uygulanan hastalarda, i.v. kortikosteroid uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında daha sık görülen yan etkiler; anemi, mide bulantısı, abdominal ağrı, sepsis, kusma ve bulantı ve dispepsi ile devam eden diyare ve lökopeni'dir.

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

En az bir yıl boyunca takip edilen, diğer immün süpresanlarla birlikte CELLCEPT (günlük 2 g veya 3 g) alan kontrollü klinik çalışmalardaki böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarının %0.4 (yaygın olmayan) ile %1'inde (yaygın) lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma gelişmiştir.

Çocuklarda lenfoproliferatif bozukluktan (2/148 hasta) başka herhangi bir malignite gözlemlenmemiştir.

Hastaların %1.6 ile %3.2'sinde (yaygın) melanom harici deri karsinomu, ve %0.7 (yaygın olmayan) ile %2.1'inde (yaygın) değişik tipte maligniteler ortaya çıkmıştır. Böbrek ve kalp transplantasyonu hastalarında üç yıllık güvenlilik verileri malignite sıklığında 1 yıllık verilere oranla beklenmedik bir değişiklik göstermemiştir. Karaciğer transplantasyonu hastaları bir ile üç yıl boyunca takip edilmiştir. Tedavinin kontrollü klinik çalışmalarında, refrakter böbrek reddi tedavisinde ortalama 42 aylık takip sonunda lenfoma oranı %3.9'dur (yaygın).

Fırsatçı enfeksiyonlar:

Bütün transplantasyon hastaları artmış fırsatçı enfeksiyon riski altındadır ve risk toplam immün süpresif yüke göre artar (bkz. bölüm 4.4). En az bir yıl boyunca takip edilen, diğer immün süpresanlarla birlikte CELLCEPT (günlük 2 g veya 3 g) alan böbrek (2 g verileri), 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 (çok yaygın).

CELLCEPT intravenöz uygulamasını takiben güvenlilik profili

CELLCEPT i.v. uygulamasıyla ilişkili olan yan etki profili oral uygulamadan sonra gözlenenle benzerdir. Periferal venöz infüzyona bağlanan yan etkiler flebit, trombozdur. Her ikisi de CELLCEPT i.v. ile tedavi edilen hastaların %4'ünde (yaygın olarak) gözlenmiştir.

**Klinik Deneylerde Siklosporin ve Kortikosteroidlerle Birlikte Kullanıldığında CELLCEPT ile Tedavi Edilen Hastalarda Çok yaygın ve Yaygın Olarak Rapor Edilen Advers Olaylar**

| Sistem Organ Sınıfı | | Böbrek Transplantasyon Hastalarında Bildirilen Advers Olaylar (n=991)* | Kalp Transplantasyon Hastalarında Bildirilen Advers Olaylar (n=289)** | Karaciğer Transplantasyon Hastalarında Bildirilen Advers Olaylar (n=277)*** |
|---|---|---|---|---|
| **Kan ve lenf sistemi hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • anemi (hipokromik anemi dahil)<br>• lökositoz<br>• lökopeni<br>• trombositopeni | • anemi (hipokromik anemi dahil)<br>• ekimoz<br>• lökositoz<br>• lökopeni<br>• trombositopeni | • anemi (hipokromik anemi dahil)<br>• lökositoz<br>• lökopeni<br>• trombositopeni |
| | Yaygın (%1-<%10) | • ekimoz<br>• polisitemi | • peteşi<br>• protrombin zamanında artış<br>• tromboplastin zamanında artış | • ekimoz<br>• pansitopeni<br>• protrombin zamanında artış |
| **Endokrin hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | - | - | - |
| | Yaygın (%1-<%10) | • diabetes mellitus<br>• paratiroid bozukluğu (yükselmiş PTH seviyesi) | • diabetes mellitus<br>• Cushing sendromu<br>• hipotiroidizm | • diabetes mellitus |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • hiperkolesterolemi<br>• hiperglisemi<br>• hiperkalemi<br>• hipokalemi<br>• hipofosfatemi | • asidoz (metabolik ya da solunum)<br>• bilirubinemi<br>• yükselmiş BUN<br>• yükselmiş kreatinin<br>• yükselmiş enzim seviyeleri (laktik dehidrogenaz, AST ve ALT )<br>• hiperkolesterolemi<br>• hiperglisemi<br>• hiperkalemi<br>• hiperlipidemi<br>• hiperürisemi<br>• hipervolemi<br>• hipokalemi<br>• hipomagnezemi<br>• hiponatremi<br>• kilo artışı | • bilirubinemi<br>• yükselmiş BUN<br>• yükselmiş kreatinin<br>• anormal iyileşme<br>• hiperglisemi<br>• hiperkalemi<br>• hipokalsemi<br>• hipokalemi<br>• hipoglisemi<br>• hipomagnezemi<br>• hipofosfatemi<br>• hipoproteinemi |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Yaygın (%1-<%10) | • asidoz (metabolik ya da solunum)<br>• alkali fosfataz yükselmesi<br>• dehidratasyon<br>• enzim seviyelerinde artış (gama glutamil transpeptidaz, laktik dehidrogenaz, AST ve ALT )<br>• kreatinin artışı<br>• hiperkalsemi<br>• hiperlipidemi<br>• hipervolemi<br>• hipokalsemi<br>• hipoglisemi<br>• hipoproteinemi<br>• hiperürisemi<br>• ağırlık artışı | • anormal iyileşme<br>• alkali fosfataz yükselmesi<br>• alkaloz<br>• dehidrasyon<br>• gut<br>• hipokalsemi<br>• hipokloremi<br>• hipoglisemi<br>• hipoproteinemi<br>• hipofosfatemi<br>• hipovolemi<br>• hipoksi<br>• solunum asidozu<br>• susuzluk hissi<br>• kilo kaybı | • asidoz (metabolik ya da solunum )<br>• alkali fosfataz yükselmesi<br>• dehidrasyon<br>• yükselmiş enzim seviyeleri (AST ve ALT )<br>• hiperkolesterolemi<br>• hiperlipidemi<br>• hiperfosfatemi<br>• hipervolemi<br>• hiponatremi<br>• hipoksi<br>• hipovolemi<br>• kilo artışı<br>• kilo kaybı |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • baş dönmesi<br>• uykusuzluk<br>• titreme | • ajitasyon<br>• anksiyete<br>• konfüzyon<br>• depresyon<br>• baş dönmesi<br>• hipertoni<br>• uykusuzluk<br>• parestezi<br>• somnolans<br>• titreme | • anksiyete<br>• konfüzyon<br>• depresyon<br>• baş dönmesi<br>• uykusuzluk<br>• parestezi<br>• titreme |
| | Yaygın (%1-<%10) | • anksiyete<br>• depresyon<br>• hipertoni<br>• parestezi<br>• somnolans | • konvülsiyon<br>• duygusal dengesizlik<br>• halüsinasyonlar<br>• nöropati<br>• anormal düşünme<br>• vertigo | • ajitasyon<br>• konvülsiyon<br>• delirium<br>• ağız kuruluğu<br>• hipertoni<br>• hipoestezi<br>• nöropati<br>• psikoz<br>• somnolans<br>• anormal düşünme |
| **Göz hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • - | • ambliyopi | • - |
| | Yaygın (%1-<%10) | • ambliyopi<br>• katarakt<br>• konjunktivit | • anormal görme<br>• konjunktivit<br>• göz kanaması | • anormal görme<br>• ambliyopi<br>• konjunktivit |
| **Kulak ve iç kulak hastalıkları** | Yaygın (%1-<%10) | | • sağırlık<br>• kulak ağrısı<br>• kulak çınlaması | • sağırlık |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Çok yaygın (≥%10) | • hipertansiyon | • aritmi<br>• bradikardi<br>• kalp yetmezliği<br>• hipertansiyon<br>• hipotansiyon<br>• perikardiyal efüzyon | • hipertansiyon<br>• hipotansiyon<br>• taşikardi |
| | Yaygın (%1-<%10) | **Kardiyak hastalıklar** | • anjina pektoris<br>• aritmiler (supraventriküler ve ventriküler ekstrasistol, atriyal flutter, supraventriküler ve ventriküler taşikardiyi de içerir)<br>• atriyal fibrilasyon<br>• kalp durması<br>• konjestif kalp yetmezliği<br>• postural hipotansiyon<br>• pulmoner hipertansiyon<br>• senkop<br>• vazospazm<br>• venöz basınçta artma | • arteriyel tromboz<br>• atriyal fibrilasyon<br>• aritmi<br>• bradikardi<br>• vazodilatasyon<br>• senkop |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar** | Çok yaygın (≥%10) | • artmış öksürük<br>• dispne<br>• farenjit<br>• pnömoni<br>• bronşit | • astım<br>• artmış öksürük<br>• dispne<br>• farenjit<br>• plevral efüzyon<br>• pnömoni<br>• rinit<br>• sinüzit | • atelektazi<br>• artmış öksürük<br>• dispne<br>• farenjit<br>• plevral efüzyon<br>• pnömoni<br>• sinüzit |
| | Yaygın (%1-<%10) | • astım<br>• plevral efüzyon<br>• pulmoner ödem<br>• rinit<br>• sinüzit | • apne<br>• atelektazi<br>• bronşit<br>• burun kanaması<br>• kan tükürme<br>• hıçkırık<br>• neoplazm<br>• pnömotoraks<br>• pulmoner ödem<br>• artmış balgam<br>• ses değişikliği | • astım<br>• bronşit<br>• burun kanaması<br>• hiperventilasyon<br>• pnömotoraks<br>• pulmoner ödem<br>• solunum moniliyazı<br>• rinit |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Gastroin-testinal hastalıklar** | Çok yaygın (≥%10) | • kabızlık<br>• diyare<br>• dispepsi<br>• bulantı ve kusma<br>• oral moniliyaz | • kabızlık<br>• diyare<br>• dispepsi<br>• flatulans<br>• bulantı ve kusma<br>• oral moniliyaz | • yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil)<br>• anoreksi<br>• kolanjit<br>• kolestatik sarılık<br>• kabızlık<br>• diyare<br>• dispepsi<br>• flatulans<br>• hepatit<br>• bulantı ve kusma<br>• oral moniliyaz |
| | Yaygın (%1-<%10) | • yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil)<br>• anoreksi<br>• flatulans<br>• gastroenterit<br>• gastrointestinal hemoraji<br>• gastrointestinal moniliyaz<br>• diş eti iltihabı<br>• diş eti hiperplazisi<br>• hepatit<br>• ileus<br>• özofajit<br>• stomatit | • yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil)<br>• anoreksi<br>• disfaji<br>• gastroenterit<br>• diş eti iltihabı<br>• dişeti hiperplazisi<br>• sarılık<br>• melena<br>• özofajit<br>• stomatit | • disfaji<br>• gastrit<br>• gastrointestinal hemoraji<br>• ileus<br>• sarılık<br>• melena<br>• ağız ülseri<br>• özofajit<br>• rektal rahatsızlık<br>• mide ülseri |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • akne<br>• Herpes simpleks | • akne<br>• Herpes simpleks<br>• Herpes zoster<br>• döküntü | • kaşıntı<br>• döküntü<br>• terleme |
| | Yaygın (%1-<%10) | • alopesi<br>• derinin selim neoplazmı<br>• fungal dermatit<br>• Herpes zoster<br>• kıllanma<br>• kaşıntı<br>• deri karsinomu<br>• deri hipertrofisi (aktinik keratoz dahil)<br>• terleme<br>• deri ülseri<br>• döküntü | • derinin selim neoplazmı<br>• fungal dermatit<br>• hemoraji<br>• kaşıntı<br>• deri karsinomu<br>• deri hipertrofisi<br>• deri ülseri<br>• terleme | • akne<br>• fungal dermatit<br>• hemoraji<br>• Herpes simpleks<br>• Herpes zoster<br>• kıllanma<br>• derinin selim neoplazmı<br>• deri ülseri<br>• vesikülobüllöz<br>• döküntü |
| **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve** | Çok yaygın (≥%10) | • - | • bacak krampları<br>• miyalji<br>• miyasteni | • - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Yaygın (%1-<%10) | • artralji<br>• bacak krampları<br>• miyalji<br>• miyasteni | • artralji | • artralji<br>• bacak krampları<br>• miyalji<br>• miyasteni<br>• osteoporoz |
| **Böbrek ve idrar hastalıkları** | Çok yaygın (≥%10) | • hematüri<br>• renal tübüler nekroz<br>• idrar yolu enfeksiyonu | • anormal böbrek fonksiyonu (renal fonksiyonda azalma , yükselmiş serum kreatinini)<br>• oligüri<br>• idrar yolu enfeksiyonu | • anormal böbrek fonksiyonu (renal fonksiyonda azalma , yükselmiş serum kreatinini)<br>• oligüri<br>• idrar yolu enfeksiyonu |
| | Yaygın (%1-<%10) | • albuminüri<br>• dizüri<br>• hidronefroz<br>• impotans<br>• piyelonefrit<br>• sık idrara çıkma | • dizüri<br>• hematüri<br>• impotans<br>• noktüri<br>• böbrek yetmezliği<br>• sık idrara çıkma<br>• idrar kaçırma<br>• idrar retansiyonu | • akut böbrek yetmezliği<br>• dizüri<br>• hematüri<br>• böbrek yetmezliği<br>• skrotal ödem<br>• sık idrara çıkma<br>• idrar kaçırma |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları** | Çok Yaygın (≥%10) | • asteni<br>• ateş<br>• baş ağrısı<br>• enfeksiyon<br>• ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil)<br>• ödem<br>• sepsis | • asteni<br>• ateş<br>• titreme<br>• baş ağrısı<br>• enfeksiyon<br>• ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil)<br>• ödem<br>• sepsis | • asit<br>• asteni<br>• titreme<br>• karında genişleme<br>• ateş<br>• baş ağrısı<br>• fıtık<br>• enfeksiyon<br>• ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil)<br>• ödem<br>• peritonit<br>• sepsis |
| | Yaygın (%1-<%10) | • kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil)<br>• karında genişleme<br>• yüz ödemi<br>• grip sendromu<br>• hemoraji<br>• fıtık<br>• kırıklık<br>• pelvik ağrı | • selülit<br>• kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil)<br>• karında genişleme<br>• yüz ödemi<br>• grip sendromu<br>• hemoraji<br>• fıtık<br>• kırıklık<br>• boyun ağrısı<br>• solgunluk<br>• pelvik ağrı | • abse<br>• selülit<br>• kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil)<br>• grip sendromu<br>• hemoraji<br>• kırıklık<br>• boyun ağrısı |

*(toplam n=1,483) **(toplam n=578) ***(toplam n=564)

Böbrek transplantasyonu sonrası reddin önlenmesi amacı ile yapılan üç kontrollü çalışmada, günde 2 g CELLCEPT alan hastalar, 3 g CELLCEPT alanlardan daha iyi bir güvenlilik profili göstermişlerdir.

Aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilere dayanmaktadır:

**Bağışıklık sistemi bozuklukları**
Bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu görülen bozukluklar

- Bazen menenjit ve endokardit gibi ciddi hayatı tehdit edici enfeksiyonlar bildirilmiştir ve tüberküloz ve atipik mikrobakteriyal enfeksiyon gibi bazı enfeksiyon tiplerinin görülme sıklığında artış vardır.
- CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda, bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda, immün sistem yetersizliği ve immünosüpresan tedaviler gibi PML için risk faktörleri mevcuttur.
- CELLCEPT ile tedavi edilen hastalarda, BK virüs ile ilişkili nefropati görülmüştür. Bu enfeksiyon bazen renal greft kaybına yol açan ciddi sonuçlar ile ilişkili olabilir.
- CELLCEPT'i diğer immünosüpresan ajanlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır.

**Solunum sistemi bozuklukları**
Ölümcül pulmoner fibrozisi de içeren interstisyel akciğer bozuklukları seyrek olarak bildirilmiştir ve CELLCEPT kullanan posttransplant hastalarda dispneden solunum yetmezliğine kadar olan pulmoner belirtilerin ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır.

**Gastrointestinal sistem bozuklukları**

- Kolit (sitomegalovirüs kaynaklı olabilir),
- Pankreatit,
- İzole olgularda intestinal villus atrofisi.

**Konjenital ve kalıtımsal/genetik bozukluklar**

- Hamilelikleri sırasında diğer immünosüpresanlarla kombine olarak MMF'e maruz kalan hastaların bebeklerinde, kulak şekil bozuklukları da dahil olmak üzere konjenital bozukluklar bildirilmiştir.

Karşılaşılan diğer advers etkiler; kontrollü böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu çalışmalarında görülenlere benzerdir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Pediyatrik popülasyon (3 ay-18 yaş arası):**

Günde iki kez oral yoldan 600 mg/m$^2$ mikofenolat mofetil verilen, 3 aydan 18 yaşa kadar 100 pediatrik hastanın katıldığı bir klinik çalışmada gözlenen yan etkilerin sıklığı ve tipi, günde iki kez 1 g CELLCEPT verilen yetişkin hastalar ile genel olarak benzerdir. Fakat yukarıda yer alan tedaviye bağlı advers olaylar, çocuklarda, özellikle 6 yaşın altındaki çocuklar olmak üzere, ≥%10 sıklıkla görülmüştür ve pediyatrik topluluklarda, yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha sık görülen advers olaylar

şunlardır: Diyare, lökopeni, sepsis, enfeksiyon, anemi, karın ağrısı, ateş, ağrı, kusma, farenjit, solunum yolu enfeksiyonu ve hipertansiyon.

**Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):**

Bir immünsupresif kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak CELLCEPT alan yaşlı hastalar genç bireylerle karşılaştırıldığında bazı enfeksiyonlar (sitomegalovirüs doku invaziv hastalığı dahil), gastrointestinal kanama ve pulmoner ödem açısından daha fazla risk altında olabilirler (bkz. bölüm 4.4).

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda CELLCEPT doz aşımı ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Bildirilen doz aşımı vakaları ilacın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur. Klinik çalışmalarda böbrek nakli hastalarına uygulanan en yüksek doz 4 g/gün'dür. Kalp ve karaciğer nakli hastalarında yapılan sınırlı sayıda klinik çalışmalarda en yüksek doz 4 g/gün veya 5 g/gün'dür. 4 g/gün veya 5 g/gün dozlarında, 3 g/gün veya daha az miktarda kullanımına göre doz azaltmaya veya ilacı kesmeye varabilecek gastrointestinal intolerans (bulantı, kusma ve/veya diyare) ve başta nötropeni olmak üzere genel hematolojik anormaliler daha yüksek oranda görülmüştür.

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

MPA ve MPAG hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz. Ancak, yüksek MPAG plazma konsantrasyonlarında (>100 mikrogram/mL), küçük miktarlardaki MPAG uzaklaştırılabilir. Kolestiramin gibi safra asidi sekestranları, ilacın atılımını artırarak MPA'yı uzaklaştırabilir (bkz. bölüm 5.2).

# 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

## 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif immünosüpresif ilaçlar.

ATC kodu: L04AA06

**Etki mekanizması**

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MPA) 2-morfolinoetil esteridir. MPA, inozin monofosfat dehidrogenazın (IMPDH) güçlü, selektif, kompetetif olmayan ve geri dönüşlü bir inhibitörüdür ve böylelikle guanozin nükleotid sentezinin *de novo* yolunu inhibe eder. MPA'nın IMPDH'ın enzimatik aktivitesine yönelik inhibisyon mekanizması, MPA'nın yapısal olarak nikotinamid adenin dinükleotid kofaktörünü ve bir katalitik su molekülünü taklit etmesiyle ilişkilidir. Bu, *de novo* guanozin nükleotid biyosentezindeki esas basamak olan, IMP'nin ksantoz-5'-monofosfataza oksidasyonunu önler. 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.

**Klinik etkinlik ve güvenlilik**
CELLCEPT klinik çalışmalarda aşağıdaki ajanlarla birlikte böbrek, kalp ve karaciğer red olaylarını önlemek için uygulanmıştır: Antitimosit globülin, OKT3, siklosporin ve kortikosteroidler. CELLCEPT ayrıca siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte refrakter böbrek red olaylarının tedavisinde uygulanmıştır. CELLCEPT'le tedaviden önce hastalar antilenfosit globülin, antitimosit globülin ve OKT3 almış da olabilirler. CELLCEPT ayrıca klinik deneylerde daklizumab ve takrolimus ile birlikte kullanılmıştır.

Organ reddinin önlenmesi

Yetişkinler:
CELLCEPT'in kortikosteroidler ve siklosporin ile birlikte kombine olarak kullanıldığındaki güvenlilik ve etkinliği; böbrek transplantasyonu hastalarında üç randomize, çift-kör, çok merkezli çalışmada, kalp transplantasyonu hastalarında bir randomize çift-kör, çok merkezli çalışmada ve karaciğer transplantasyonu hastalarında bir randomize çift-kör çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Pediyatrik hastalar:
Pediyatrik böbrek transplantasyonunda organ reddinin önlenmesi için CELLCEPT'in kortikosteroidler ve siklosporin ile kombine kullanımının güvenliliği, farmakokinetiği ve etkinliği, 100 hastanın (3 ay ve 18 yaş arası) katıldığı, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Böbrek transplantasyonu

Yetişkinler:
Akut red olaylarını önlemek üzere yapılan üç çalışmada, siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine olarak uygulanan oral CELLCEPT'in iki doz seviyesi (günde iki kez 1 g ve günde iki kez 1.5 g), azatioprin (iki çalışma) veya plasebo (bir çalışma) ile karşılaştırılmıştır.

Birincil etkinlik sonlanım noktası, her bir tedavi grubunda transplantasyondan sonraki ilk altı ay içinde tedavi başarısızlığı yaşayan hastaların oranıdır (tedavide biyopsiyle doğrulanan akut red ya da ölüm meydana gelmesi, greftin kaybedilmesi ya da önceden biyopsiyle doğrulanan red dışındaki herhangi bir nedenle çalışmanın erkenden sonlandırılması olarak tanımlanır).

CELLCEPT aşağıdaki üç tedavi rejiminde çalışılmıştır:
(1) antitimosit globulin indüksiyonu / MMF
ya da azatioprin/siklosporin/kortikosteroidler,
(2) MMF ya da azatioprin/siklosporin/kortikosteroidler ve
(3) MMF ya da plasebo/siklosporin/kortikosteroidler.

CELLCEPT, kortikosteroidler ve siklosporinle kombine olarak uygulandığında, transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde tedavi başarısızlığını (istatistiksel olarak $<0.05$ seviyesinde anlamlı) azaltmıştır. Aşağıdaki tablolar bu çalışmaların sonuçlarını özetlemektedir. Tedaviyi erken bırakan hastalar, ölüm ya da greftin kaybedilmesi açısından izlenmiş, kümülatif greft kaybı ve ölüm oranları ayrı ayrı özetlenmiştir. Tedaviyi erken bırakan hastalar, sonlandırmadan sonraki akut red açısından

izlenmemiştir. En yüksek oran 3 g/gün CELLCEPT grubunda olmak üzere, CELLCEPT alan gruplarda (önceden biyopsiyle doğrulanmış red, ölüm ya da greftin kaybı olmaksızın) tedaviyi bırakan hasta sayısı, kontrol gruplarında tedaviyi bırakanlardan daha fazla olmuştur. Bu nedenle, akut red oranları özellikle 3 g/gün CELLCEPT grubunda gerçekte olduğundan daha az hesaplanmış olabilir.

**Böbrek Transplantasyonu Çalışmaları**
**Tedavi Başarısızlıklarının Oranı**
**(Biyopsiyle Doğrulanmış Red veya Herhangi Bir Nedenle Erken Sonlandırma)**

| ***ABD çalışması**** **(N=499 hasta)** | **CELLCEPT 2 g/gün (n=167 hasta)** | **CELLCEPT 3 g/gün (n=166 hasta)** | **Azatioprin 1-2 mg/kg/gün (n=166 hasta)** |
|---|---|---|---|
| Tüm tedavi başarısızlıkları | %31.1 | %31.3 | %47.6 |
| Önceden akut red olmaksızın erken sonlandırma** | %9.6 | %12.7 | %6.0 |
| Tedavide biyopsiyle doğrulanmış red olayı | %19.8 | %17.5 | %38.0 |

* antitimosit globulin indüksiyonu/MMF veya azatioprin/siklosporin/kortikosteroid

| **Avrupa/Kanada/Avustralya çalışması (N=503 hasta)*** | **CELLCEPT 2 g/gün (n=173 hasta)** | **CELLCEPT 3 g/gün (n=164 hasta)** | **Azatioprin 100-150 mg/gün (n=166 hasta)** |
|---|---|---|---|
| Tüm tedavi başarısızlıkları | %38.2 | %34.8 | %50.0 |
| Önceden akut red olmaksızın erken sonlandırma** | %13.9 | %15.2 | %10.2 |
| Tedavide biyopsiyle doğrulanmış red olayı | %19.7 | %15.9 | %35.5 |

* MMF ya da azatioprin/siklosporin/kortikosteroidler

| **Avrupa çalışması (N=491 hasta)*** | **CELLCEPT 2 g/gün (n=165 hasta)** | **CELLCEPT 3 g/gün (n=160 hasta)** | **Plasebo (n=166 hasta)** |
|---|---|---|---|
| Tüm tedavi başarısızlıkları | %30.3 | %38.8 | %56.0 |
| Önceden akut red olmaksızın erken sonlandırma** | %11.5 | %22.5 | %7.2 |
| Tedavide biyopsiyle doğrulanmış red olayı | %17.0 | %13.8 | %46.4 |

* MMF ya da plasebo/siklosporin/kortikosteroidler
** Erken sonlandırma nedeni olarak ölüm ve greft reddini içermemektedir.

Greft kaybının ve ölen hastaların 12 aylık kümülatif insidansı aşağıda sunulmuştur. Greft kaybı ve ölen hastalar açısından CELLCEPT ile avantaj sağlanmamıştır. Sayısal olarak, 2 g/gün ve 3 g/gün CELLCEPT alan hastalarda, her üç çalışmada da kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Üç çalışmanın ikisinde 2 g/gün CELLCEPT alan hastalarda, 3 g/gün CELLCEPT alanlardan daha iyi sonuçlar görülmüştür.

Tedavinin erken sonlandırıldığı tüm tedavi gruplarındaki hastalarda, greft kaybı ve bir yıldaki ölüm açısından daha kötü sonuçlar alınmıştır.

**Böbrek Transplantasyonu Çalışmaları**
**12 Ayda Kombine Greft Kaybı ve Hasta Ölüm Kümülatif Oranı**

| Çalışma | CELLCEPT 2 g/gün | CELLCEPT 3 g/gün | Kontrol (Azatioprin veya plasebo) |
|---|---|---|---|
| ABD | %8.5 | %11.5 | %12.2 |
| Avrupa/Kanada/Avustralya | %11.7 | %11.0 | %13.6 |
| Avrupa | %8.5 | %10.0 | %11.5 |

Pediyatrik hastalar (3 aydan 18 yaşa kadar):
ABD, Avrupa ve Avustralya'daki merkezlerde, böbrek allogreft reddinin önlenmesinde CELLCEPT süspansiyonun siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığı, 100 pediyatrik hastanın katıldığı (3 ay- 18 yaş arası) güvenlilik, farmakokinetik ve etkinliğin değerlendirildiği açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. CELLCEPT tüm yaş gruplarında günde iki kez 600 mg/$m^2$ (günde iki kez 1 g'a kadar) dozda kullanılmıştır. Primer etkinlik sonlanım noktası olan transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda akut red olayı yaşayan hastaların oranı (biyopsi ile doğrulanmış red), tüm yaş gruplarında benzerdir (3 aydan <6 yaşa kadar, 6 yaştan < 12 yaşa kadar, 12 yaştan 18 yaşa kadar). 6 aylık çocukların, biyopsi ile doğrulanmış red genel oranları, yetişkinlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Transplantasyondan 12 ay sonraki greft kaybı (% 5) ve hasta ölümü (% 2) sıklığı toplamı, yetişkin böbrek transplantasyon hastalarıyla benzerdir.

Kalp transplantasyonu
Primer kalp transplantasyonu yapılan hastalarda, çift-kör, randomize, karşılaştırmalı, paralel-gruplu, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Katılan hasta sayısı 650'dir; bunlardan 72 tanesi çalışma ilacı almamış, 578 tanesi çalışma ilacı almışlardır. Hastalar idame immünsupresif tedavi olarak, siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine günde iki kez 1.5 g CELLCEPT (n=289) veya 1.5-3.0 mg/kg/gün azatioprin (n=289) almışlardır. İki primer etkinlik sonlanım noktası şunlardır; (1) Transplantasyondan sonraki ilk altı ay içinde en az bir kez endomiyokardial biyopsiyle doğrulanmış red ve hemodinamik bozukluk oluşan, ya da yeniden transplantasyon yapılan veya ölüm meydana gelen hastaların oranı saptanmıştır. (2) Transplantasyonu izleyen 12 ay içinde, ölen ya da yeniden transplantasyon yapılan hastaların oranı saptanmıştır. Tedaviyi erken bırakan hastalar, 6 aylık sürede allogreft reddi oluşması ve bir yıl içinde ölüm meydana gelmesi açısından izlenmiştir.

1. Red:
Aşağıda gösterildiği gibi, hemodinamik bozukluğun gözlendiği biyopsiyle doğrulanan red açısından CELLCEPT ile azatioprin (AZA) arasında bir fark saptanmamıştır:

**6 Ayda Red**

| | Tüm hastalar | | Tedavi edilen hastalar | |
|---|---|---|---|---|
| | AZA N=323 | CELLCEPT N=327 | AZA N=289 | CELLCEPT N=289 |
| Hemodinamik bozukluğun* gözlendiği biyopsiyle doğrulanan red | 121 (%38) | 120 (%37) | 100 (%35) | 92 (%32) |

* Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında hemodinamik bozukluk ortaya çıkmıştır.

Pulmoner kapiller wedge basıncı ≥20 mm (Hg) ya da %25 artmış; kardiyak indeks <2.0 l/dak/$m^2$ ya da %25 azalmış; ejeksiyon fraksiyonu ≤%30; pulmoner arterdeki oksijen satürasyonu ≤%60 ya da %25 azalmış; yeni $S_3$ gallop varlığı; fraksiyonel kısalma ≤%20 veya %25 azalmış; klinik durumun düzeltilmesi için inotropik destek gerekli olmuşsa.

2. Sağkalım:
Çalışmaya katılan hastalarda, MMF ve AZA'ya randomize edilen hastalar arasında, ölüm ya da yeniden transplantasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamıştır. Aşağıda gösterildiği gibi, çalışma ilacını alan hastalarda, ölüm ve yeniden transplantasyon arasındaki farklılığın %97.5 güven aralığının alt sınırının 1 yılda 0.9 olması, MMF'nin bu hastalarda AZA'dan üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

**1. Yılda Ölüm ya da Yeniden Transplantasyon**

| | Tüm hastalar | | Tedavi edilen hastalar | |
|---|---|---|---|---|
| | AZA N=323 | CELLCEPT N=327 | AZA N=289 | CELLCEPT N=289 |
| Ölüm ya da yeniden transplantasyon | 49 (%15.2) | 42 (%12.8) | 33 (%11.4) | 18 (%6.2) |
| Ağırlıklı tedavi farkı | %2.6 | | %5.3 | |
| %97.5 tek taraflı güven aralığının alt sınırı | % -2.5 | | % +0.9 | |

Karaciğer transplantasyonu
ABD'de 16, Kanada'da 2, Avrupa'da 4 ve Avustralya'da bir merkezde primer karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda çift kör, randomize, karşılaştırmalı, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Katılan hasta sayısı 565'tir ve bu hastaların 564'ü araştırma ilacını almışlardır. Hastalar idame immünsupresif tedavi olarak, kortikosteroidler ve siklosporinle kombine olarak ya 14 gün süresince günde iki kez 1 g intravenöz CELLCEPT ve devamında günde iki kez 1.5 g oral CELLCEPT veya intravenöz 1-2 mg/kg/gün azatioprin sonrası 1-2 mg/kg/gün oral azatioprin almışlardır. İki primer sonlanım noktası şunlardır: (1) Transplantasyondan sonraki 6 ayda bir veya daha fazla, biyopsiyle kanıtlanmış ve tedavi edilmiş red veya ölüm/yeniden transplantasyon durumundaki hastaların oranı, ve (2) transplantasyondan sonraki 12 ayda greft kaybına (ölüm/ yeniden transplantasyon) uğrayan hastaların

oranı. Tedaviyi zamanından önce bırakan hastalar, allogreft red oluşumu ve greft kaybı (ölüm/ yeniden transplantasyon) açısından 1 yıl takip edilmişlerdir. Bu çalışma sonucunda; primer (tedavi amaçlı) analizlerde CELLCEPT'in kortikosteroidler ve siklosporinlerle birlikte kombine olarak, akut red oluşumunun önlenmesi açısından azatioprinden üstün (p = 0.025), hayatta kalma açısından ise eşdeğer olduğu gözlenmiştir.

**6 ayda red/ 1 yılda ölüm veya yeniden transplantasyon**

| | AZA<br>N = 287 | CELLCEPT<br>N = 278 |
|---|---|---|
| 6 ayda biyopsiyle kanıtlanmış, tedavi edilmiş red | 137 (%47.7) | 107 (%38.5) |
| 1 yılda ölüm veya yeniden transplantasyon | 42 (%14.6) | 41 (%14.7) |

Refrakter Organ Reddinin Tedavisi
Refrakter, akut, selüler allogreft reddi olan 150 böbrek transplantasyonu alıcısında, günlük 3 g MMF ve intravenöz kortikosteroidleri karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası, çalışmaya katıldıktan 6 ay sonra çalışan bir greftle hayatta olan hastaların oranını bulmaktadır. Sonuçta; kontrol grubunda greft kayıp oranı beklenmedik derecede düşük olmuştur ve ardışık olasılık oranına dayanan ilk analiz, MMF grubunda daha iyi greft sağkalımına doğru bir eğilim göstermiştir (p=0.081). Cochran-Mantel-Haenzel testini (ardışık izleme için ayarlanmamış) kullanan ikinci bir analiz, MMF kolunda, çalışmaya girdikten 6 ay sonra greft kaybı veya ölüm sıklığında %45 azalma göstermiştir (p=0.062).

**6 Ay Sonra Greft Kaybı ve Ölüm**

| | IV Steroidler<br>N = 73 | CELLCEPT<br>N = 77 |
|---|---|---|
| 6 ay sonra Greft kaybı veya ölüm | 19 (%26.0) | 11 (%14.3) |

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**
MMF'nin farmakokinetiği böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında incelenmiştir. Genelde MPA'nın farmakokinetik profili böbrek ve kalp transplantasyonu hastalarında benzerdir. Erken transplantasyon periyodunda, 1.5 g oral MMF dozu veya 1 g i.v. MMF dozu alan karaciğer transplantasyonu hastaları, 1 g oral veya i.v. MMF alan böbrek transplantasyonu hastalarıyla karşılaştırıldığında, benzer MPA seviyeleri gözlenmiştir.

Emilim:
Oral ve intravenöz uygulamanın ardından, mikofenolat mofetil hızlı ve yaygın biçimde emilir ve aktif metabolit olan MPA'ya presistemik metabolizasyonu tamamlanır. MPA EAA'ı esas alındığında, oral mikofenolat mofetilin ortalama biyoyararlanımı, i.v.

mikofenolat mofetile göre %94'tür. Mikofenolat mofetil intravenöz uygulama sırasında sistemik olarak ölçülebilir, ancak oral uygulamadan sonra düzeyler ölçüm sınırlarının altındadır (0.4 μg/mL).

Transplantasyondan hemen sonraki (<40 gün) böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında, geç nakil dönemiyle (nakilden 3-6 ay sonra) karşılaştırıldığında, MPA'nın EAA'ı yaklaşık %30, $C_{maks}$'ı (maksimum konsantrasyon) ise yaklaşık %40 daha düşüktür. Böbrek hastalarında transplantasyondan hemen sonraki dönemde önerilen infüzyon hızında, günde iki kez 1 g intravenöz CELLCEPT uygulamasının ardından elde edilen MPA EAA değerleri, oral dozların ardından gözlenen ile benzerdir. Karaciğer nakli hastalarında, günde iki kez 1 g intravenöz CELLCEPT uygulamasının ardından, günde iki kez 1.5 g oral CELLCEPT uygulanması, günde iki kez 1 g oral CELLCEPT alan böbrek nakli hastalarıyla benzer MPA EAA değerlerine yol açmıştır.

Dağılım:
Plazma MPA konsantrasyonlarındaki ikincil artışlar, enterohepatik resirkülasyonla (ikinci dolaşım) uyumlu biçimde, genellikle doz uygulamasından yaklaşık 6-12 saat sonra görülür. MPA'nın EAA'ındaki yaklaşık %40'lık azalma, enterohepatik resirkülasyonun kesintiye uğramasıyla uyumlu biçimde, kolestiraminin (günde üç kez 4 g) birlikte uygulanmasıyla bağlantılıdır.
Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, MPA plazma albüminine %97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
MPA, farmakolojik olarak aktif olmayan fenolik glukuronid MPA'yı (MPAG) oluşturacak biçimde, öncelikle glukuronil transferaz ile konjuge olur. *In vivo* koşullarda, MPAG enterohepatik resirkülasyon yoluyla serbest MPA'ya dönüşür.

Eliminasyon:
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. İhmal edilebilir miktarda ilaç (dozun <%1'i), idrarla MPA olarak atılır.

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

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.

Biyoeşdeğerlik
CELLCEPT oral dozaj formlarının biyoeşdeğerliği değerlendirilmiştir. İki 500 mg'lık film kaplı tabletin, dört 250 mg kapsüle biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Aynı

şekilde, CELLCEPT oral süspansiyon için hazırlanmış tozun 1 g/5 mL'sinin de, dört 250 mg kapsüle biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:
Bir tek-doz çalışmasında (her grupta 6 denek), ağır böbrek işlev bozukluğu olan (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dak/1.73 $m^2$) olgularda, oral dozdan sonraki ortalama plazma MPA EAA'ları, normal sağlıklı olgularda veya böbrek işlev bozukluğu daha az derecede olanlarda gözlenenden %28-75 daha fazla olmuştur. Ancak ağır böbrek bozukluğu olan olgularda tek doz ortalama MPAG EAA'ı, böbrek işlev bozukluğu hafif derecede olan olgulardan ve normal sağlıklı bireylerden 3-6 kat daha fazla olmuştur. Bu, MPAG'nin bilinen renal eliminasyonuyla uyumludur. Ağır kronik böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda, mikofenolat mofetilin çoklu dozlaması henüz çalışılmamıştır.

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalar

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda ortalama MPA $EAA_{0-12}$'ı, böbrek greft işlevi gecikmemiş transplantasyon sonrası hastalardaki ile benzer düzeydedir. Gecikmiş böbrek greft fonksiyonu olan hastalarda, MPA'nın plazma serbest fraksiyonu ve konsantrasyonunda geçici bir artış olabilir. CELLCEPT dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı gözükmektedir (bkz. bölüm 4.2). Ortalama plazma MPAG $EAA_{0-12}$'ı, böbrek greft işlevi gecikmemiş, transplantasyon yapılan hastalardakinden 2-3 kat yüksektir.
Böbrek transplantasyonundan sonra primer greft işlevsizliği olan hastalarda, plazma MPAG konsantrasyonlarında birikme gözlenir; MPA birikimi (eğer varsa) ise daha azdır.

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

Pediyatrik hastalar (≤ 18 yaş)
Günde iki kez oral yoldan, 600 mg/$m^2$ (maksimum günde 2 kez 1 g'a kadar) mikofenolat mofetil verilen 55 pediatrik böbrek transplantasyon hastasında (1 ila 18 yaş arası) farmakokinetik parametreler değerlendirilmiştir. Bu dozla, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde, günde 2 kez 1 g CELLCEPT alan yetişkin böbrek hastalarınınkine benzer bir MPA EAA'ına ulaşılmıştır. Farklı yaş gruplarındaki MPA EAA değerleri, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde benzer olmuştur.

Geriyatrik hastalar (≥ 65 yaş)
Yaşlılardaki farmakokinetik özellikler resmi olarak değerlendirilmemiştir.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Fertilitenin bozulması:
20 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda mikofenolat mofetil'in erkek farelerin fertiliteleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin 2-3 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin 1.3-2 katıdır. Farelerde yapılan bir dişi üreme ve fertilite çalışmasında 4.5 m/kg/günlük oral doz ile anneye bağlı toksisite gelişmezken, birinci kuşak yavrularda bozukluklara (anoftalmi, agnatia ve hidrosefali) neden olmuştur. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin 2 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0.3 katıdır. Üreme ve fertilite parametreleri üzerinde bireyde veya sonraki nesillerde hiçbir etkiye rastlanmamıştır.

Teratojenisite:
Farelerde ve tavşanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında, annede toksisite gelişmediği halde, farelerde 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 2g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyete eşittir veya 0.5 katından daha azdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin yaklaşık 0.3 katına eşittir. (bkz. bölüm 4.6).

Diğer:
Deneysel çalışmalarda, mikofenolat mofetil tümorojenik olmamıştır. Hayvanlardaki karsinojenisite çalışmalarında test edilen en yüksek dozlar, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya $C_{maks}$) 2-3 katı ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3g/gün'lük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya $C_{maks}$) 1.3-2 katı ile sonuçlanmıştır. İki genotoksisite analizi (fare lenfoma/timidin kinaz analizi ve fare mikronükleus sapma analizi) mikofenolat mofetilin ağır sitotoksik seviyelerde kromozomal istikrarsızlığa neden olma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Diğer genotoksisite testleri (bakteriyel

mutasyon analizi, maya mitotik gen konversiyon analizi veya Çin hamster over hücresi krozomal anormalliği analizi) mutojenik aktivite göstermemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80
Sitrik asit
Sodyum klorür

### 6.2 Geçimsizlikler

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

### 6.3 Raf ömrü

İnfüzyon solüsyonu hazırlamak için toz: 36 ay.

Sulandırılmış solüsyon ve infüzyon solüsyonu: 15-30$^{o}$C arasındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır ve hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır.

### 6.3 Saklamaya yönelik özel tedbirler

İnfüzyon solüsyonu hazırlamak için toz: 30$^{o}$C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırılmış solüsyon ve infüzyon solüsyonu: 15-30$^{o}$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 i.v. infüzyon solüsyonu için toz içeren flakon, 4 adet cam flakon.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve farelerde teratojenik etkilere neden olduğundan, CELLCEPT i.v. solüsyonu hazırlanırken ve kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır. Hazırlanan CELLCEPT i.v. solüsyonun direkt olarak deri ve mukoz membranlara temasından kaçınılmalıdır. Eğer böyle bir temas olursa, doğrudan su ve sabun ile yıkayınız; gözleri sadece su ile yıkayınız.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Caddesi No: 13 Güney Plaza
34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 286 02 91

## 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