Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/mofecept-500-mg-50-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AA06

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MOFECEPT 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir film tablet, 500 mg mikofenolat mofetil içerir.

Yardımcı madde(ler):
Kroskarmelloz sodyum 32.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Açık leylak renkli, bikonveks, oblong film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
MOFECEPT;
- Allojen böbrek nakli alıcısı hastalarda, akut organ reddinin profilaksisi ve ilk veya refrakter organ reddi tedavisinde endikedir.
- Allojen kalp nakli yapılan hastalarda, akut organ reddinin profilaksisinde endikedir. Tedavi edilen popülasyonda MMF, transplantasyondan sonraki ilk yılda sağkalımı iyileştirmiştir.
- Allojen karaciğer nakli yapılan hastalarda akut organ reddinin profilaksisinde endikedir.

MOFECEPT siklosporin ve kortikosteroidlerle aynı anda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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 MOFECEPT alan hastalarda, günde 3 g MOFECEPT 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.

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

Uygulama şekli:
MOFECEPT ağız yoluyla alınır. Tabletler bir miktar su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar

Ağır kronik böbrek işlev yetmezliği olan böbrek transplantasyonu hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı <25 mL/dak/1.73 m2) böbrek transplantasyonundan hemen sonraki dönemin dışında veya akut ya da refrakter red tedavisinden sonra, günde iki kere 1 g'dan fazla dozların uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

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 ve 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:

Böbrek reddi profilaksisinde standart dozu

3 aylıktan 18 yaşa kadar olan pediyatrik hastalarda, vücut yüzey alanı 1.5 m2'den büyük olan hastalara günde iki kez 1 g (günlük doz 2 g) MOFECEPT film kaplı tablet reçetelenebilir.

Kalp reddi profilaksisinde standart dozu

Pediyatrik kalp transplantasyonu hastaları için veri mevcut değildir.

Karaciğer reddi profilaksisinde standart dozu

Pediyatrik karaciğer transplantasyonu hastaları için veri mevcut değildir.

İlk veya refrakter böbrek reddi tedavisinde standart dozu

Pediyatrik böbrek transplantasyonu hastalarında, ilk veya refrakter böbrek reddi için veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon (≥65):
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 103/mL) MOFETİL uygulamasına ara verilmeli veya doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

MOFECEPT kullanımı takiben bazı alerjik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu nedenle; mikofenolat mofetile, mikofenolik aside veya ilacın içeriğindeki diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve laktasyonda MOFECEPT kullanımı kontendikedir.

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

MOFECEPT'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.

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

Deri kanseri 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.

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

Bağışıklık sisteminin aşırı baskılanması da fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis gibi enfeksiyonlara eğilimi arttırabilir.

Polyomavirüslerin sebep olduğu gibi, bu tür enfeksiyonlar latent viral reaktivasyonu içerirler. MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili, bazen ölümcül olabilen, Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda, immün sistem yetersizliği ve immünosupresan 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.

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda MOFECEPT 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 immünosupresyonun azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

MOFECEPT'i diğer immünosupresan ajanlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır. Mikofenolat mofetil kaynaklı PRCA'nın mekanizması bilinmemektedir; bir immünosupresyon küründeki diğer immünosupresanların ve kombinasyonlarının rölatif katkıları da bilinmemektedir. Bazı vakalarda doz azaltılması veya MOFECEPT tedavisinin

kesilmesi durumunda PRCA'nın geri dönüşümlü olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte nakil hastalarında azalmış immünosupresyon grefti riske atabilir.

Hastalara, MOFECEPT 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.

MOFECEPT, 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.

MOFECEPT, 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.

MOFECEPT'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, MOFECEPT'in etkinliğini azaltma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle enterohepatik resirkülasyonu etkileyebilecek olan ilaçlarla MOFECEPT'in aynı anda kullanımı dikkat gerektirir (bkz. bölüm 4.5).

Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan hastalara günde iki kez 1 g'dan daha yüksek dozların uygulanmasından kaçınılması gerekir (bkz. bölüm 5.2 ve bölüm 4.2).

Gecikmiş böbrek greft fonksiyonlu transplantasyon sonrası hastalara doz ayarlaması tavsiye edilmemektedir, fakat hastalar dikkatle takip edilmelidir (bkz. bölüm 5.2 ve bölüm 4.2). Ciddi böbrek yetmezliği olan kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarına dair veri bulunmamaktadır.

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

Laboratuvar takibi
MOFECEPT alan hastalar tedavinin ilk ayı boyunca her hafta, ikinci ve üçüncü aylarda ayda iki kez ve birinci yıl boyunca da her ay tam kan sayımı yaptırmalıdırlar. MOFECEPT alan hastalar özellikle nötropeni açısından takip edilmelidirler. Nötropeni gelişimi MOFECEPT'e, birlikte kullanılan ilaçlara, viral enfeksiyona veya bu nedenlerin kombinasyonuna bağlı olabilir (bkz.bölüm 4.2). Eğer nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı <1.3 x 103/μL), MOFECEPT kullanımına ara verilmeli veya doz düşürülmeli ve hasta dikkatle takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

MOFECEPT, 32.5 mg kroskarmeloz sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asiklovir:
Mikofenolat mofetil asiklovir ile birlikte uygulandığında, MPAG (MPA'nın fenolik glukronidi) ve asiklovir plazma konsantrasyonlarının, her iki ilacın ayrı uygulanması ile görülenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. 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.

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

Siklosporin A:
Mikofenolat mofetil, siklosporin A (CsA) farmakokinetiğini etkilememiştir. Ancak böbrek transplantasyonu hastalarında, MOFECEPT ve CsA'nın birlikte kullanımı, sirolimus ve benzer dozlarda MOFECEPT 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 ve bölüm 4.4) ile gansiklovirin farmakokinetiği üzerine renal bozukluğun bilinen etkilerine dayanarak; renal tübüler sekresyon mekanizması için yarışan bu iki ajanın birlikte kullanılmasının MPAG ve gansiklovir konsantrasyonlarının artmasına sebep olacağı görüşüne varılmıştır. MPA farmakokinetiğinin önemli ölçüde değişmesi beklenmez ve MMF doz ayarlamasına gerek yoktur. MMF ve gansiklovirin veya öncül ilaçlarının (örn. valgansiklovir) birlikte kullanıldığı böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Oral kontraseptifler:
Oral kontraseptiflerin farmakokinetiği, MOFECEPT uygulamasından etkilenmez. Üç menstrüel siklus boyunca MOFECEPT (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 MOFECEPT'in serum progesteron, LH ve FSH düzeylerine klinik hiçbir etkide bulunmadığını göstermiştir. Bu, MOFECEPT'in oral kontraseptiflerin ovülasyonu baskılayıcı etkisini değiştirmediğini gösterir (bkz. bölüm 4.6).

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 MOFECEPT dozlarının ayarlanması önerilmektedir.

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

Trimetoprim/sülfametoksazol, norfloksasin ve metronidazol:
MOFECEPT bir antibiyotik ile birlikte ayrı olarak uygulandığında, MPA'nın sistemik maruziyetine etkisi olduğu gözlenmemiştir. Buna karşılık, norfloksasin ve metronidazol kombinasyonu, tek doz MOFECEPT sonrasında MPA EAA0-48'ını % 30 oranında azaltmıştır.

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.

Sevelamer ve MOFECEPT'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 MOFECEPT alımından 2 saat sonra verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Canlı aşılar:
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 fetus üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda MOFECEPT 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 MOFECEPT ile tedaviye başlamamalıdır.

Histerektomi dışında kısırlık öyküsü bulunsa bile MOFECEPT tedavisinin başında, tedavi sırasında ve tedavi kesildikten 6 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrolü uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.5.). Gebelik, tedavi sırasında meydana gelirse doktor ve hasta gebeliği sonlandırmanın gerekliliğini görüş birliğinde karar vermelidir.

Doktorlar, kadın hastaları gebelik sırasında MOFECEPT kullanımının artan oranlarda gebelik kaybı ve konjenital malformasyonla ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

MOFECEPT'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 yan etkiler (sakatlık dahil) oluşmuştur. Bu sonuçlar, 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, MOFECEPT gebe kadınlara uygulandığında, fetal hasara neden olabilir. Bu nedenle hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda MOFECEPT 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 MOFECEPT emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Üreme yeteneği üzerine etkileri için bakınız bölüm 5.3.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi hakkında 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.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki yan etkiler klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

MOFECEPT'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). Refrakter böbrek transplantasyonu reddi için tedavi edilen hastalarda MOFECEPT'in güvenilirlik profili, günlük 3 g dozda böbrek reddinin engellenmesi için yapılan üç kontrollü çalışmada gözlenen ile benzer olmuştur. MOFECEPT 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 MOFECEPT 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 MOFECEPT (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.

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 güvenlik 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 MOFETİL (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).

MOFECEPT oral uygulamasını takiben güvenlik profili
Böbrek transplantasyonu sonrası reddin önlenmesi amacı ile yapılan kontrollü çalışmaların (3 çalışma, günlük 2 g ve 3 g dozda), kontrollü kalp transplantasyonu ve kontrollü karaciğer transplantasyonu çalışmalarının sonuçlarına göre, ≥%10 (çok yaygın) ve %3-<%10 (yaygın) olarak rapor edilen advers olaylar aşağıda açıklanmıştır:

Klinik Deneylerde Siklosporin ve Kortikosteroidlerle Birlikte Kullanıldığında MOFECEPT ile Tedavi Edilen Hastalarda ≥%10 (Çok yaygın) ve %3-<%10 (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 bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	• anemi (hipokromik anemi dahil) • lökositoz • lökopeni • trombositopeni	• anemi (hipokromik anemi dahil) • ekimoz • lökositoz • lökopeni • trombositopeni	• anemi (hipokromik anemi dahil) • lökositoz • lökopeni • trombositopeni
	Yaygın (%3-<%10)	• ekimoz • polisitemi	• peteşi • protrombin zamanında artış • tromboplastin zamanında artış	• ekimoz • pansitopeni • protrombin zamanında artış
Endokrin sistemi bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	-	-	-
	Yaygın (%3-<%10)	• diabetes mellitus • paratiroid bozukluğu (yükselmiş pth seviyesi)	• diabetes mellitus • cushing sendromu • hipotiroidizm	• diabetes mellitus
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	• hiperkolesterolemi • hiperglisemi • hiperkalemi • hipokalemi • hipofosfatemi	• asidoz (metbolik ya da solunum) • bilirubinemi • yükselmiş bun • yükselmiş	• bilirubinemi • yükselmiş bun • yükselmiş kreatinin • anormal iyileşme

	Yaygın (%3-<%10)	• asidoz (metbolik ya da solunum) • alkali fosfataz yükselmesi • dehidrasyon • enzim seviyelerinde artış (gama glutamil transpeptidaz, laktik dehidrogenaz, ast ve alt) • kreatinin artışı • hiperkalsemi • hiperlipidemi • hipervolemi • hipokalsemi • hipoglisemi • hipoproteinemi • hiperürisemi • ağırlık artışı	kreatinin • yükselmiş enzim seviyeleri (laktik dehidrogenaz, ast ve alt) • hiperkolesterolemi • hiperglisemi • hiperkalemi • hiperlipidemi • hiperürisemi • hipervolemi • hipokalemi • hipomagnezemi • hiponatremi • kilo artışı • anormal iyileşme • alkali fosfataz yükselmesi • alkaloz • dehidrasyon • gut • hipokalsemi • hipokloremi • hipoglisemi • hipoproteinemi • hipofosfatemi • hipovolemi • hipoksi • solunum asidozu • susuzluk hissi • kilo kaybı	• hiperglisemi • hiperkalemi • hipokalsemi • hipokalemi • hipoglisemi • hipomagnezemi • hipofosfatemi • hipoproteinemi • asidoz (metbolik ya da solunum) • alkali fosfataz yükselmesi • dehidrasyon • yükselmiş enzim seviyeleri (ast ve alt) • hiperkolesterolemi • hiperlipidemi • hiperfosfatemi • hipervolemi • hiponatremi • hipoksi • hipovolemi • kilo artışı • kilo kaybı
Sinir sistemi bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	• baş dönmesi • uykusuzluk • titreme	• ajitasyon • anksiyete • konfüzyon • depresyon • baş dönmesi • hipertoni • uykusuzluk • parestezi • somnolans • titreme	• anksiyete • konfüzyon • depresyon • baş dönmesi • uykusuzluk • parestezi • titreme
	Yaygın (%3-	• anksiyete • depresyon	• konvülsiyon • duygusal	• ajitasyon • konvülsiyon

	<%10)	• hipertoni • parestezi • somnolans	dengesizlik • halüsinasyonlar • nöropati • anormal düşünme • vertigo	• delirium • ağız kuruluğu • hipertoni • hipoestezi • nöropati • psikoz • somnolans • anormal düşünme
Göz bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	-	• ambliyopi	-
	Yaygın (%3-<%10)	• ambliyopi • katarakt • konjunktivit	• anormal görme • konjunktivit • göz kanaması	• anormal görme • ambliyopi • konjunktivit
Kulak ve iç kulak bozuklukları	Yaygın (%3-<%10)	-	• sağırlık • kulak ağrısı • kulak çınlaması	• sağırlık
Kardiyak bozukluklar	Çok yaygın (≥%10)	• hipertansiyon	• aritmi • bradikardi • kalp yetmezliği • hipertansiyon • hipotansiyon • perikardiyal efüzyon	• hipertansiyon • hipotansiyon • taşikardi
	Yaygın (%3-<%10)	• anjina pektoris • atriyal fibrilasyon • hipotansiyon • postural hipotansiyon • taşikardi • tromboz • vazodilatasyon	• anjina pektoris • aritmiler (supraventriküler ve ventriküler ekstrasistol, atriyal flutter, supraventriküler ventriküler ve ventriküler taşikardiyi de içerir) • atriyal fibrilasyon • kalp durması • konjestif kalp yetmezliği • postural hipotansiyon • pulmoner hipertansiyon • senkop • vazospazm • venöz basınçta	• arteriyel tromboz • atriyal fibrilasyon • aritmi • bradikardi • vazodilatasyon • senkop

			artma	
Solunum sistemi bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	• artmış öksürük • dispne • farenjit • pnömoni • bronşit	• astım • artmış öksürük • dispne • farenjit • plevral efüzyon • pnömoni • rinit • sinüzit	• atelektazi • artmış öksürük • dispne • farenjit • plevral efüzyon • pnömoni • sinüzit
	Yaygın (%3-<%10)	• astım • plevral efüzyon • pulmoner ödem • rinit • sinüzit	• apne • atelektazi • bronşit • burun kanaması • kan tükürme • hıçkırık • neoplazm • pnömotoraks • pulmoner ödem • artmış balgam • ses değişikliği	• astım • bronşit • burun kanaması • hiperventilasyon • pnömotoraks • pulmoner ödem • solunum moniliyazı • rinit
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın (≥%10)	• kabızlık • diyare • dispepsi • bulantı ve kusma • oral moniliyaz	• kabızlık • diyare • dispepsi • flatulans • bulantı ve kusma • oral moniliyaz	• yükselmiş karacğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil) • anoreksi • kolanjit • kolestatik sarılık • kabızlık • diyare • dispepsi • flatulans • hepatit • bulantı ve kusma • oral moniliyaz
	Yaygın (%3-<%10)	• yükselmiş karacğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil) • anoreksi • flatulans • gastroenterit • gastrointestinal hemoraji • gastrointestinal moniliyaz • diş eti iltihabı • diş eti hiperplazisi	• yükselmiş karacğer fonksiyon testleri (AST, ALT dahil) • anoreksi • disfaji • gastroenterit • diş eti iltihabı • diş eti hiperplazisi • sarılık • melena • özofajit • stomatit	• disfaji • gastrit • gastrointestinal hemoraji • ileus • sarılık • melena • ağız ülseri • özofajit • rektal rahatsızlık • mide ülseri

		• hepatit • ileus • özofajit • stomatit		
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Çok yaygın (≥%10)	• akne • Herpes simpleks	• akne • Herpes simpleks • Herpes zoster • döküntü	• kaşıntı • döküntü • terleme
	Yaygın (%3-<%10)	• alopesi • derinin selim neoplazmı • fungal dermatit • herpes zoster • kıllanma • kaşıntı • deri karsinomu • deri hipertrofisi (aktinik keratoz dahil) • terleme • deri ülseri • döküntü	• derinin selim neoplazmı • fungal dermatit • hemoraji • kaşıntı • deri karsinomu • deri hipertrofisi • deri ülseri • terleme	• akne • fungal dermatit • hemoraji • herpes simpleks • herpes zoster • kıllanma • derinin selim neoplazmı • deri ülseri • vesikülobüllöz • döküntü
Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik	Çok yaygın (≥%10)	-	• bacak krampları • miyalji • miyasteni	-
	Yaygın (%3-<%10)	• artralji • bacak krampları • miyalji • miyasteni	• artralji	• artralji • bacak krampları • miyalji • miyasteni • osteoporoz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın (≥%10)	• hemtüri • renal tübüler nekroz • idrar yolu enfeksiyonu	• normal böbrek fonksiyonu (renal fonksiyonda azalma, yükselmiş serum kreatinini) • oligüri • idrar yolu enfeksiyonu	• normal böbrek fonksiyonu (renal fonksiyonda azalma, yükselmiş serum kreatinini) • oligüri • idrar yolu enfeksiyonu
	Yaygın (%3-<%10)	• albuminüri • dizüri • hidronefroz • impotans • piyelonefrit • sık idrara çıkma	• dizüri • hemtüri • impotans • noktüri • böbrek yetmezliği • sık idrar çıkma • idrar kaçırma • idrar retansiyonu	• akut böbrek yetmezliği • dizüri • hematüri • böbrek yetmezliği • skrotal ödem • sık idrar çıkma • idrar kaçırma
Genel	Çok	• asteni	• asteni	• asit

bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin etkiler	yaygın (≥%10)	• ateş • baş ağrısı • enfeksiyon • ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil) • ödem • sepsis	• ateş • titreme • baş ağrısı • enfeksiyon • ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil) • ödem • sepsis	• asteni • titreme • karında genişleme • ateş • baş ağrısı • fıtık • enfeksiyon • ağrı (karın, sırt ve göğüs dahil) • ödem • peritonit • sepsis
	Yaygın (%3-<%10)	• kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil) • karında genişleme • yüz ödemi • grip sendromu • hemoraji • fıtık • kırıklık • pelvik ağrı	• selülüt • kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil) • karında genişleme • yüz ödemi • grip sendromu • hemoraji • fıtık • kırıklık • boyun ağrısı • solgunluk • pelvik ağrı	• abse • selülüt • kistler (lenfosel ve hidrosel de dahil) • grip sendromu • hemoraji • kırıklık • 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 MOFECEPT alan hastalar, 3 g MOFECEPT alanlardan daha iyi bir güvenilirlik profili göstermişlerdir.

Aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

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.
- MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda, bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda, immün sistem yetersizliği ve immünosupresan tedaviler gibi PML için risk faktörleri mevcuttur.
- MOFECEPT ile tedavi edilen hastalarda, BK virüs ile ilişkili nefropati görülmüştür. Bu enfeksiyon bazen renal greft kaybına yol açan ciddi sonuçlar ile ilişkili olabilir.
- MOFECEPT'i diğer immünosupresan ajanlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır.

Gastrointestinal sistem bozuklukları:

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

Konjenital ve kalıtımsal/genetik bozukluklar:

- Hamilelikleri sırasında diğer immünosupresanlarla 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/m2 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 MOFECEPT 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 pediatrik topluluklarda, yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha sık görülen advers olaylar şunlardır: Diyare, lökopeni, sepsis, enfeksiyon, anemi.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
Bir immünsupresif kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak MOFECEPT 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

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

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

MPA hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz. Ancak, yüksek MPAG plazma konsantrasyonlarında (>100µg/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
MOFECEPT klinik çalışmalarda aşağıdaki ajanlarla birlikte böbrek, kalp ve karaciğer red olaylarını önlemek için uygulanmıştır: Antitimosit globülin, OKT3, siklosporin ve kortikosteroidler. MOFECEPT ayrıca siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte refrakter böbrek red olaylarının tedavisinde uygulanmıştır. MOFECEPT'le tedaviden önce hastalar antilenfosit globülin, antitimosit globülin ve OKT3 almış da olabilirler. MOFECEPT ayrıca klinik deneylerde daklizumab ve takrolimus ile birlikte kullanılmıştır.

Organ reddinin önlenmesi

Yetişkinler:
MOFECEPT'in kortikosteroidler ve siklosporin ile birlikte kombine olarak kullanıldığındaki güvenilirlik 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 MOFECEPT'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 MOFECEPT'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).

MOFECEPT 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.

MOFECEPT, 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 MOFECEPT grubunda olmak üzere, MOFECEPT 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 MOFECEPT 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)**	**MOFECEPT 2 g/gün (n=167 hasta)**	**MOFECEPT 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)*	MOFECEPT 2 g/gün (n=173 hasta)	MOFECEPT 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)*	MOFECEPT 2 g/gün (n=165 hasta)	MOFECEPT 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 MOFECEPT ile avantaj sağlanmamıştır. Sayısal olarak, 2 g/gün ve 3 g/gün MOFECEPT alan hastalarda, her üç çalışmada da kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Üç çalışmanın ikisinde 2 g/gün MOFECEPT alan hastalarda, 3 g/gün MOFECEPT 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	MOFECEPT 2 g/gün	MOFECEPT 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

ABD, Avrupa ve Avustralya'daki merkezlerde, böbrek allogreft reddinin önlenmesinde MOFECEPT 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.

MOFECEPT 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 MOFECEPT (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 MOFECEPT ile azatioprin (AZA) arasında bir fark saptanmamıştır:

6 Ayda Red

	Tedavi edilen hastalar			
	AZA N=323	MOFECEPT N=327	AZA N=289	MOFECEPT 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	MOFECEPT N=327	AZA N=289	MOFECEPT 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 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 MOFECEPT ve devamında günde iki kez 1.5 g oral MOFECEPT 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 MOFECEPT'in kortikosteroidler ve siklosporinlerle birlikte kombine olarak, akut red oluşumunun önlenmesi açısından azatioprinden üstün (p = 0.025), hayatta kalma açısından ise eşdeğer olduğu gözlenmiştir.

<u>6 ayda red/ 1 yılda ölüm veya yeniden transplantasyon</u>

	AZA N = 287	MOFECEPT 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 N = 73	MOFECEPT 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, Cmaks'ı (maksimum

konsantrasyon) ise yaklaşık %40 daha düşüktür. Böbrek hastalarında, transplantasyondan hemen sonraki dönemde önerilen infüzyon hızında, günde iki kez 1 g intravenöz MOFECEPT uygulamasının ardından elde edilen MPA EAA değerleri, oral dozların ardından gözlenen ile benzerdir. Karaciğer nakli hastalarında, günde iki kez 1 g intravenöz MOFECEPT uygulamasının ardından, günde iki kez 1.5 g oral MOFECEPT uygulanması, günde iki kez 1 g oral MOFECEPT 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.

Biotransformasyon:
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 μg/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 Cmaks'ı %40 kadar azalmıştır.

Biyoeşdeğerlik
MOFECEPT oral dozaj formlarının biyoeşdeğerliği değerlendirilmiştir. İki 500 mg'lık film kaplı tabletin, dört 250 mg kapsüle biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, MOFECEPT 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 m2) 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 EAA0-12'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. MOFECEPT dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı gözükmektedir (bkz. bölüm 4.2). Ortalama plazma MPAG EAA0-12'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 popülasyon (≤ 18 yaş):
Günde iki kez oral yoldan, 600 mg/m2 (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 MOFECEPT 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 popülasyon (≥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 güvenilirlik 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

Mikrokristal selüloz
Kroskarmelloz sodyum

Povidon K-90
Magnezyum stearat
Opadry Y-5R 10272A Levander*

* Hidroksipropil selüloz
Titanyum dioksit
FD&C Mavi #2 Aluminyum lak
Polietilen glikol
Hipromelloz
Demir oksit kırmızı

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği yoktur

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. Işıktan koruyunuz

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutu içerisinde, 50 ve 150 film tablet içeren blisterler ve kullanma talimatı.

6.6. Beşeri tibbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve farelerde teratojenik etkilere neden olduğundan, MOFECEPT film kaplı tabletler ezilmemelidir. Ezilmiş film kaplı tabletlerin tozu solunmamalıdır, ciltle veya mukoz membranlarla temas ettirilmemelidir. Bu gibi bir temas olduğunda, temas edilen bölge su ve sabunla yıkanmalıdır. Gözler sadece su ile yıkanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40 Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08 Faks : 0216 334 78 88
E-posta : info@kocakilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
226/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi:22.10.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-