

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİKOTU 360 mg gastro rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir gastro rezistan tablet 360 mg mikofenolik asit (MPA) eşdeğer 384,7 mg mikofenolat sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Şeftali renkli, oval, bikonveks, iki tarafı da düz şekilli enterik kaplı gastro rezistan tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

MİKOTU'nun bir hastada ilk defa kullanılmasına, transplantasyonu izleyen 72 saat içerisinde başlanmalıdır. Önerilen doz, 2 defa 720 mg (4 adet 180 mg veya 2 adet 360 mg MİKOTU gastro-rezistan tablet) olmak üzere günde 1440 miligramdır. 2 g mikofenolat mofetil (MMF) kullanmakta olan hastalarda bunun yerine, günde 1440 mg (2 defa 720 mg) MİKOTU kullanımına geçilebilir.

Uygulama şekli:

MİKOTU yalnızca oral kullanım içindir. MİKOTU, aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalar iki seçenekten birini seçebilir fakat devamlı seçtikleri şekilde devam etmelidirler. Günlük doz, sabah ve akşam olmak üzere 2 defada alınmalıdır.



Enterik kaplamanın bütünlüğünü korumak için, MİKOTU tabletler ezilmemelidir.

MİKOTU tabletlerin ezilmesi gerektiğinde, tozun inhalasyonundan veya tozun deri ya da muköz membranla direkt temasından kaçınılmalıdır. Eğer bu tür bir temas meydana gelirse sabun ve suyla iyice yıkayınız; gözlerinizi sadece suyla yıkayınız. Bu, mikofenolatın teratojenik etkileri nedeniyledir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ameliyattan sonra böbrek greft fonksiyonu geciken hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler.). Şiddetli kronik böbrek yetmezliği (glomerül filtrasyon hızı $<25 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) olan hastalar dikkatle izlenmelidir ve MİKOTU günlük dozu 1440 mg'ı geçmemelidir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik yaş grubundaki ilaç güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Böbrek nakledilen çocuk ve adolesanlarla ilgili farmakokinetik veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler.).

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta popülasyonunda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Ret atakları sırasında tedavi:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- MİKOTU; mikofenolat sodyuma, mikofenolik aside veya mikofenolat mofetile ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.1)
- MİKOTU, yüksek derecede etkili doğum kontrol yöntemleri uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (WOCBP) kullanılmamalıdır.
- MİKOTU tedavisi, gebelikte plansız kullanımı ekarte edecek bir gebelik testi sonucu verilmeden çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- MİKOTU, transplant reddini önleyecek uygun alternatif tedavinin olmadığı durumlar haricinde gebelikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- MİKOTU, emziren kadınlara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.6).



4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelik ve emzirme dönemi:

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

Malign hastalıklar:

MİKOTU de içeren ilaç kombinasyonları şeklinde immünosüpresif tedavi görmekte olan hastalarda; lenfoma ve özellikle deride görülenler olmak üzere, diğer habis hastalıkların gelişme riski artar (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu risk, kullanılan immünosüpresif ilacın özgülüğünden çok sağlanan immünosüpresyonun süresine ve yoğunluğuna bağlı gözükmetedir. Deri kanseri riskini mümkün olduğunca azaltmak amacıyla, koruyucu giysiler giyilerek ve koruma faktörü yüksek bir preparat kullanılarak güneş ışığına ve ultraviyole ışınlarla maruziyetin sınırlandırılması gibi genel öneriler geçerlidir.

Enfeksiyonlar:

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



Bağıışıklık sisteminin aşırı düzeyde baskılanması, aralarında bakteriyal, fungal, viral ve protozoal fırsatçı enfeksiyonların, ölümle sonuçlanan enfeksiyonların ve sepsisin de bulunduğu enfeksiyonlar karşısındaki duyarlılığı artırır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Mikofenolik asit (MPA) türevleri MİKOTU ve MMF dahil olmak üzere immünosüpresanlar ile tedavi edilen hastalarda hepatit B (HBV) ya da hepatit C (HCV) reaktivasyonu bildirilmiştir. Enfekte hastaların aktif HBV veya HCV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar belirtileri açısından izlenmesi önerilir.

Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyumu kapsayan MPA türevlerini kullanan hastalarda, bazen ölümcül olabilen, JC virus ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bildirilen vakalarda, immünosüpresan kullanımı ve immün fonksiyonlarda bozukluk gibi, PML için risk oluşturabilecek faktörler saptanmıştır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, nörolojik semptomlar görüldüğünde, hastalarda ayırıcı tanıda PML mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve bir nörolog konsültasyonu istenmelidir. Özellikle BK (Polyoma hominis 1) virüs enfeksiyonunun neden olduğu polyoma virüsü ile ilişkili nöropati (PVAN), böbrek fonksiyonları bozulmuş, immün sistemi baskılanmış hastalarda ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). PML veya PVAN gelişen hastalarda total immünosüpresan tedavi azaltılmalı ancak transplantasyon uygulanmış hastalarda immünosüpresan tedavinin azaltılmasının grefti riske sokabileceğı de unutulmamalıdır.

Mikofenolik asidi diğerk bağıışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar ile ilişkili hipogamaglobülinemi bildirimleri olmuştur. Bazı olgularda MPA türevlerinden alternatif bir bağıışıklık sistemini baskılayıcı ajana geçiş, serum IgG düzeylerinin normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. MİKOTU tedavisi gören ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülen hastalar serum immünoglobülin düzeylerini ölçtürmelidir. Devam eden, klinik olarak anlamlı hipogamaglobülinemi durumunda, mikofenolik asidin T ve B lenfositleri üzerindeki kuvvetli sitotoksik etkileri göz önünde bulundurularak uygun klinik önlem düşünölmelidir.

Mikofenolik asidi diğerk bağıışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda bronşiektazi bildirimleri olmuştur. Bazı olgularda MPA türevlerinden başka bir bağıışıklık sistemini baskılayıcı ajana geçiş, respiratuvar semptomlarda düzelme ile sonuçlanmıştır. Bronşiektazi riski hipogamaglobülinemi ya da akciğerk üzerinde doğrudan bir etki ile ilişkili olabilir. Ayrıca münferit interstisyel akciğerk hastalığı bildirimleri de olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Öksürük ve dispne gibi inatçı pulmoner semptomlar geliştiren hastaların altta yatan interstisyel akciğerk hastalığı göstergeleri açısından ek incelemeye tabi tutulması önerilir.

Kan diskrazileri:

MİKOTU kullanan hastalar mikofenolik asidin bizzat kendisinden, birlikte kullanılan diğerk ilaçlardan, viral enfeksiyonlardan veya bu nedenlerin çeşitli kombinasyonlarından kaynaklanabilecek kan diskrazileri (örn. nötropeni ya da anemi – bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen



etkiler) açısından izlenmelidir. MİKOTU kullanan hastalar ilk ay her hafta, ikinci ve üçüncü ay her 2 haftada bir ve daha sonra da ilk yıl boyunca her ay tam kan sayımı yaptırmalıdır. Eğer kan diskrazileri (örn. mutlak nötrofil sayısı $< 1.5 \times 10^3$ / mikrolitre olduğu nötropeni ya da anemi), MİKOTU tedavisine ara vermek veya bu tedaviyi sona erdirmek uygun olabilir.

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

Aşılar:

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

Gastrointestinal bozukluklar:

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

Teratojenik etkiler:

Mikofenolat insan için güçlü bir teratojendir. Gebelik sırasında mikofenolat mofetil maruziyetinden sonra spontan düşük (oran: %45'ten-49'a) ve konjenital malformasyonlar (tahmini oran: %23'ten-27'ye) bildirilmiştir. Bu nedenle, transplant reddini önleyecek uygun alternatif tedavinin olmadığı durumlar haricinde MİKOTU gebelikte kontrendikedir. Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadın ve erkek hastaların risk konusunda bilgi sahibi olmaları ve MİKOTU ile tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında bölüm 4.6'daki önerilere uymaları sağlanmalıdır (örn. doğum kontrol yöntemleri, gebelik testi). Hekimler, mikofenolat kullanan kadınların ve erkeklerin bebeğin zarar görme riskini, daha etkili doğum kontrolü gerekliliğini ve eğer gebelik olasılığı varsa derhal hekimlerine danışmaları gerektiğini anlamalarını sağlamalıdır.

Doğum kontrolü (bkz. Bölüm 4.6.):

Gebelikte mikofenolat mofetil kullanıldığında düşük ve konjenital malformasyon riskinin yüksek olduğunu gösteren güçlü klinik kanıtlar nedeniyle, tedavi sırasında gebeliği önlemek



için her türlü çaba gösterilmelidir. Bu nedenle çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar, doğum kontrol yöntemi olarak kaçınma seçilmemişse, MİKOTU tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra altı hafta boyunca en az bir güvenilir doğum kontrol yöntemi (bkz. Bölüm 4.3) kullanmalıdırlar. Kontraseptif başarısızlık ve istenmeyen gebelik potansiyelini en aza indirmek için iki tamamlayıcı doğum kontrol yönteminin eşzamanlı olarak kullanılması tercih edilmektedir.

Erkeklere yönelik doğum kontrol önerileri için bkz. Bölüm 4.6.

Eğitim materyalleri:

Mikofenolata fetal maruziyetten kaçınmada hastalara yardımcı olmak ve ek önemli güvenlik bilgisi sağlamak için Ruhsat Sahibi, sağlık mesleği mensuplarına eğitim materyalleri sağlayacaktır. Bu eğitim materyalleri mikofenolatın teratojenisitesi ile ilgili uyarıları pekiştirecek, tedaviye başlamadan önce doğum kontrolü hakkında tavsiyede bulunacak ve gebelik testinin gerekliliği ile kılavuzluk sağlayacaktır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve uygun durumlarda erkek hastalara hekim tarafından teratojenik risk ve gebelik önleme tedbirleri ile ilgili eksiksiz hasta bilgisi verilmelidir.

Ek önlemler:

Hastalar tedavi sırasında ve mikofenolat kesildikten sonra en az 6 hafta süreyle kan bağışında bulunmamalıdır. Erkek hastalar tedavi sırasında ve mikofenolat kesildikten sonra en az 90 gün süreyle sperm bağışında bulunmamalıdır.

Diğer ilaçlarla birlikte kullanımı:

Mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak), klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılmıştır: Antitimosit globülin, basiliksimab, mikroemülsiyon şeklinde siklosporin ve kortikosteroidler. Mikofenolik asidin bağışıklığı baskı altına alan (immünosüpresif) diğer ilaçlarla (örn. takrolimus) birlikte kullanılmasının etkililiği ve güvenliliği incelenmemiştir.

Birlikte uygulanmaları değerlendirilmediğinden, MİKOTU'nun azatioprin ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir. Mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) ve mikofenolat mofetil, farklı farmakokinetik profillerinden dolayı, rastgele birbiriyle değiştirilmemeli ya da birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Mikofenolik asit ve enterohepatik dolaşımı etkileyen, kolestiramin veya aktif kömür gibi ilaçların eşzamanlı uygulanması subterapötik sistemik MPA maruziyeti ve azalmış etkililik ile sonuçlanabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanımı önerilmeyenler

Azatioprin: Birlikte kullanımı incelenmemiş olduğundan MİKOTU'nun, azatioprinle birlikte verilmemesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).



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

Birlikte kullanıldığında etkileşimleri gözlemlendiği için dikkate alınması gerekenler

Asiklovir ve gansiklovir: Mikofenolik asit ve asiklovir veya gansikloviri birlikte alan hastalarda miyelosupresyon potansiyeli araştırılmamıştır. Asiklovir/gansiklovir ve mikofenolik asit eşzamanlı olarak uygulandığında, muhtemelen tübüler sekresyon yolağı için yarışma sonucunda artmış mikofenolik asit glukuronid (MPAG) ve asiklovir/gansiklovir düzeyleri beklenebilir. MPAG farmakokinetiğindeki değişikliğin yeterli renal fonksiyonu olan hastalarda klinik öneme sahip olması muhtemel değildir. Renal bozukluk varlığında, plazma MPAG ve asiklovir/gansiklovir konsantrasyonlarında artış potansiyeli bulunmaktadır; asiklovir/gansiklovir için doz önerileri izlenmeli ve hastalar dikkatlice gözlemlenmelidir.

Mide koruyucu ajanlar:

Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitler: Antasitlerle birlikte verilmesi, mikofenolat sodyumun emilimini azaltır. Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitlerin MİKOTU ile birlikte verilmesi, mikofenolik asidin sistemik Eğri Altı Alan (EAA) değerinde %37, C_{maks} değerinde %25 azalmaya neden olur. Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren antasitlerin kronik, günlük olarak MİKOTU ile birlikte kullanımı MPA maruziyetinde ve etkililiğinde azalmaya neden olma olasılığı nedeniyle önerilmez.

Proton pompası inhibitörleri: Sağlıklı gönüllülerde, önceki dört günde, günde iki kez 40 mg dozda verilen pantoprazol ve mikofenolik asidin eşzamanlı olarak uygulanmasını takiben MPA farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Yüksek dozlarda verilen diğer proton pompası inhibitörleri için veri mevcut değildir.

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

Siklosporin: Stabil renal nakil hastalarında araştırıldığında, siklosporin farmakokinetiği mikofenolik asidin kararlı durum doz uygulamasından etkilenmemiştir. Mikofenolat mofetil ile eşzamanlı olarak uygulandığında, siklosporinin MPA maruziyetini azalttığı bilinmektedir. mikofenolik asit ile eşzamanlı olarak uygulandığında, siklosporin MPA'nın da konsantrasyonunu azaltabilir (yaklaşık %20, mikofenolat mofetil verilerinden genellenmiş), ancak bu azalmanın tam boyutu bu tip bir etkileşim araştırılmadığından bilinmemektedir. Bununla birlikte, siklosporin ile kombinasyon içinde etkililik çalışmaları yürütüldüğünden, bu etkileşim mikofenolik asidin önerilen pozolojisini değiştirmemektedir. Siklosporinde kesinti



veya siklosporinin bırakılması durumunda, MİKOTU dozajı immünosüpresyon rejimine bağlı olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Kolestiramin ve enterohepatik dolaşımı bozan ilaçlar: Safra asitlerini bağlayabilen safra asidi sekestranları veya oral aktif kömür gibi ilaçlar veya terapiler eşzamanlı uygulandığında, MPA maruziyetinin ve böylece MİKOTU etkililiğinin azalma potansiyelinden dolayı dikkat gösterilmelidir.

Doğum kontrol hapları: Doğum kontrol hapları oksidatif metabolizmayla, MİKOTU ise glukuronidasyon yoluyla metabolize edildiğinden; doğum kontrol haplarının MİKOTU farmakokinetiği üzerinde önemli bir etki göstermesi beklenmez. Ancak uzun süreli MİKOTU tedavisinin, doğum kontrol haplarının farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmediğinden böyle bir tedavi sırasında doğum kontrol haplarının etkililiğinde azalma meydana gelmesi mümkündür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Mikofenolat kullanırken gebelikten kaçınılmalıdır. Bu nedenle çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar, doğum kontrol yöntemi olarak kaçınma seçilmemişse, MİKOTU tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra altı hafta boyunca en az bir güvenilir doğum kontrol yöntemi (bkz. Bölüm 4.3) kullanmalıdırlar. İki tamamlayıcı doğum kontrol yönteminin eşzamanlı olarak kullanılması tercih edilmektedir.

Gebelik dönemi

MİKOTU, transplant reddini önleyecek uygun alternatif tedavinin olmadığı durumlar haricinde gebelikte kontrendikedir.

Gebelikte plansız kullanımı ekarte edecek bir gebelik testi sonucu sunulmadan tedaviye başlanmamalıdır.

Kadın hastaların tedavinin başında artmış gebelik kaybı ve konjenital malformasyonlar riski konusunda bilgi sahibi olmaları sağlanmalıdır ve gebelik önleme ve planlama konularında onlara danışmanlık yapılmalıdır.

MİKOTU tedavisine başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar istemeden ortaya çıkabilecek gebelik durumunda embriyonun mikofenolata maruziyetini engellemek için en az 25 mIU/mL hassasiyete sahip iki serum veya idrar gebelik testi sonucu sunulmalıdır. İkinci testin ilk testten 8-10 gün sonra yapılması önerilir.



Ölmüş donörlerden nakiller için, (nakledilecek organın ne zaman uygun olacağına bağlı olarak) tedavi başlamadan önce 8-10 gün arayla iki test yapılamıyorsa, tedavi başlatılmadan hemen önce bir gebelik testi yapılmalı ve 8-10 gün sonra bir başka test daha yapılmalıdır. Klinik durum gerektirdikçe gebelik testleri tekrarlanmalıdır (örn. doğum kontrolünde herhangi bir boşluk bildirildikten sonra). Gebelik testlerinin sonuçları ile ilgili olarak hastayla görüşülmelidir. Gebelik durumunda hastalara, derhal hekimlerine danışmaları için talimat verilmelidir.

Mikofenolat insan için güçlü bir teratojen olup gebelik sırasında maruziyet halinde spontan düşük ve konjenital malformasyon riski artmaktadır:

- Mikofenolat mofetil harici bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile tedavi edilen solid organ transplant hastalarında bildirilen %12-33 oranı ile karşılaştırıldığında, mikofenolat mofetile maruz kalan gebe kadınların %45-49'unda spontan düşüklükler bildirilmiştir.
- Literatür raporlarına dayalı olarak, gebelik sırasında mikofenolat mofetile maruz kalan kadınlarda canlı doğumların %23-27'sinde malformasyonlar meydana gelmiştir (bu oran genel popülasyonda canlı doğumların %2-3'ü ve mikofenolat mofetil harici bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile tedavi edilen solid organ transplant hastalarında canlı doğumların %4-5'idir).

Gebelik sırasında başka bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde MİKOTU'ya maruz kalan hastaların çocuklarında, tedavide kullanılmaya başladıktan sonra çoklu malformasyonlar bildirimleri dahil konjenital malformasyonlar gözlenmiştir. Aşağıdaki malformasyonlar en sık bildirilmiştir:

- Kulak anormallikleri (örn. dış oluşumunun anormal olması ya da olmaması), dış işitme kanalı atrezisi (orta kulak)
- Yarık dudak, yarık damak, mikrognat ve orbital hipertelorizmi gibi yüz malformasyonları
- Göz anormallikleri (örn. kolobom)
- Atrial ve ventriküler septal kusurlar gibi konjenital kalp hastalığı
- Parmak malformasyonları (örn., polidaktili, sindaktili)
- Trakeo-Özofagus malformasyonları (örn., özofageal atrezi)
- Spina bifida gibi sinir sistemi malformasyonları
- Böbrek anormallikleri.

Ek olarak aşağıdaki malformasyonlara dair münferit bildirimler olmuştur:

- Mikroftalmi
- Konjenital koroid pleksus kisti
- Septum pellucidum agenezi
- Olfaktor-sinir agenezi.

Hayvanlarla yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).



Erkekler

Sınırlı klinik kanıtlar, mikofenolat mofetile paternal maruziyeti takiben malformasyon veya düşük riskinde bir artışa işaret etmemektedir.

MPA güçlü bir teratojendir. MPA'nın spermde mevcut olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvan verilerine dayanan hesaplamalar, potansiyel olarak kadına aktarılabilecek maksimum MPA miktarının çok düşük olduğunu ve dolayısıyla bunun bir etki yapma ihtimalinin olmadığını göstermektedir. Mikofenolat ile ilgili hayvan çalışmalarında insan terapötik maruziyetlerini biraz aşan konsantrasyonlarda genotoksik olduğu gösterilmiştir; bu nedenle sperm hücreleri üzerindeki genotoksik etki riski tamamen dışlanamaz.

Dolayısıyla, aşağıdaki ihtiyati tedbirler önerilmektedir: Cinsel olarak aktif erkek hastalar veya onların kadın partnerlerinin, erkek hastanın tedavisi sırasında ve mikofenolatın kesilmesinden sonra en az 90 gün boyunca güvenilir kontrasepsiyon kullanmaları önerilir. Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkek hastalar, çocuk sahibi olmanın potansiyel risklerinin farkında olmalı ve bu konuyu kalifiye bir sağlık hizmetleri uzmanı ile görüşmelidir.

Laktasyon dönemi

Mikofenolik asit emziren sıçanlarda süte geçer. MİKOTU'nun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde mikofenolik asite karşı ciddi advers reaksiyonlar potansiyelinden dolayı MİKOTU emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda mikofenolik asit ile fertilite üzerindeki etkileri değerlendirmek üzere özel bir çalışma yürütülmemiştir. Sıçanlarda yürütülen erkek ve kadın fertilitesine ilişkin bir çalışmada sırasıyla 40 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlara kadar hiçbir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mikofenolik asidin araç ve makine kullanmak üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. İlacın gerek etki mekanizması, gerek farmakodinamik profili ve gerekse bildirilen advers reaksiyonları böyle bir etkinin pek olası olmadığını göstermektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, klinik çalışmalardaki advers ilaç reaksiyonlarını kapsar.

Malign hastalıklar

MİKOTU da içeren ilaç kombinasyonları şeklinde immünosüpresif tedavi görmekte olan hastalarda; lenfoma ve özellikle deride görülenler olmak üzere diğer malign hastalıkların gelişme riski artar (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Mikofenolik asit klinik çalışmalarında görülen malign hastalıkların tüm oranları aşağıdaki gibidir: 1 yıla varan süreler boyunca mikofenolik asit kullanan 2 *de novo* (başlangıçtan itibaren ilacı kullanan) hastada (%0.9) ve 2 idame tedavisi gören hastada (%1.3) lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma; 1 yıla varan süreler boyunca mikofenolik asit kullanan *de novo* hastaların %0.9'unda ve idame tedavisi gören hastaların %1.8'inde melanoma dışı deri kanserleri; *de novo*



hastaların %0.5'inde ve idame tedavisi gören hastaların %0.6'sında daha başka malign hastalıklar ortaya çıkmıştır.

Fırsatçı enfeksiyonlar

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

Yaşlı hastalar

İmmüno-supresyon nedeniyle gelişen advers ilaç reaksiyonlarının görülme riski, yaşlı hastalarda genellikle artmış olabilir. İmmüno-supresif tedavinin bir bölümü olarak mikofenolik asit kullanan, ileri yaştaki hastalardaki advers reaksiyon riskinde; klinik çalışmalar sırasında mikofenolik asit kullanan daha genç hastalara kıyasla herhangi artış görülmemiştir.

Diğer advers ilaç reaksiyonları

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

MedDRA sistemi organ sınıfları doğrultusunda uyarlanmıştır.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni

Yaygın olmayan: Yara enfeksiyonu, sepsis*, osteomyelit*

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

Yaygın olmayan: Siğil*, bazal hücreli karsinom*, Kaposi sarkomu*, lenfoproliferatif bozukluklar, skuamöz hücreli karsinom*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Anemi, trombositopeni



Yaygın olmayan: Lenfosit*, lenfopeni*, nötropeni*, lenfadenopati*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalsemi, hipokalemi, hiperürisemi

Yaygın: Hiperkalemi, hipomagnezemi

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

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Anksiyete

Yaygın olmayan: Anormal rüyalar*, delüzyonel algı*, uykusuzluk*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit*, görme bozukluğu*

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, ventriküler ekstrasistoller

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Lenfosit*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner konjesyon*, hırıltılı solunum*, pulmoner ödem*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare

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

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri



Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne, kaşıntı

Yaygın olmayan: Alopesi

Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Artrit, sırt ağrısı*, kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

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

Üreme sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Empotans*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, periferik ödem, pireksi

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Kontüzyon*

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

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

Pazarlama sonrası deneyimde gözlenen advers ilaç reaksiyonları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Deri döküntüsü ve agranülositoz

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, MPA türevlerinin sınıf etkisi olarak nitelendirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:



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

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları: Nötropeni, pansitopeni. Diğer immünoşüpresif ajanlarla kombinasyon halindeki MPA türevleri ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı kan hücresi aplazisi (PRCA) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

MİKOTU'yu diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda hipogamaglobülinemi bildirilmiştir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Mikofenolik asidi diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda münferit interstisyel akciğer hastalığı bildirimleri olmuştur. Ayrıca mikofenolik asidi diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda bronşiektazi bildirimleri de olmuştur.

MPA türevleri ile tedavi edilen hastalarda edinilmiş Pelger-Huet anomalisi dahil anormal nötrofil morfolojisi yönünde münferit olgular gözlenmiştir. Bu değişiklikler nötrofil işlevinde bozulma ile ilişkili değildir. Bu değişiklikler, hematolojik incelemelerde nötrofil matüritesinde, Mikofenolik asit kullanan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon belirtisi şeklinde yanlış yorumlanabilecek bir 'sola kaymayı' gösteriyor olabilir.

Gastrointestinal hastalıklar: Kolit, CMV gastrit, intestinal perforasyon, gastrik ülserler, duodenal ülserler.

Gebelik, loğusalık ve perinatal durumlar: Ağırlıklı olarak ilk üç aylık dönemde olmak üzere mikofenolata maruz kalan hastalar arasında spontan düşük olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Konjenital bozukluklar: Diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile kombinasyon halinde mikofenolat mofetile maruz kalan hastaların çocuklarında, tedavide kullanılmaya başladıktan sonra çoklu konjenital malformasyonlar gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)



4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mikofenolik asit ile kasti veya kaza sonucu doz aşımına ilişkin anekdot raporlar söz konusu olmuştur ancak hastaların tümü ilgili advers olayları yaşamamıştır.

Advers olayların bildirildiği doz aşımı olgularında, bu olaylar, sınıfın bilinen güvenlik profili dahilindedir. Buna göre, MİKOTU doz aşımı olasılıkla bağışıklık sisteminde aşırı baskılanmaya yol açacaktır ve fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis dahil olmak üzere enfeksiyonlara yatkınlığı arttırabilmektedir. Kan diskrazilerinin ortaya çıkması halinde (örn., mutlak nötrofil sayımının $< 1.5 \times 10^3$ / mikrolitre olduğu nötropeni veya anemi) MİKOTU tedavisine ara verilmesi veya tedavinin durdurulması uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar/Selektif immünosüpresanlar

ATC kodu: L04AA06

Mikofenolik asit, inozin monofosfat dehidrogenazın potent, seçici, kompetitif olmayan ve geri dönüşlü bir inhibitörüdür. MPA lenfosit proliferasyonunun, daha başka yolları kullanabilen diğer hücrelerin aksine, yeni sentez edilmiş pürinlere ihtiyaç duyması nedeniyle, T- ve B lenfositlerinin çoğalmasını, diğer hücrelere kıyasla daha güçlü bir şekilde engeller. Mikofenolik asidin etki mekanizması böylece, sitokin transkripsiyonunu ve istirahat halindeki T-lenfositleri olumsuz yönde etkileyen kalsinörin inhibitörlerinin etki mekanizmasını tamamlayıcı nitelik taşır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Mikofenolik asit sodyum tuzu halinde beyaz ila kirli beyaz renkte tozudur. Fizyolojik pH'daki sulu çözeltilerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. 0.1 N hidroklorik asitte pratik olarak çözünmez.

Emilim:

Mikofenolat sodyum, oral olarak alındıktan sonra tama yakın olarak emilir. Enterik kaplı bir formülasyon kimliğini taşımasına uygun olarak, plazmadaki mikofenolik asit konsantrasyonlarının maksimal değerlere ulaşması için geçen süre (t_{max}), 1,5-2 saat kadardır. MİKOTU'nun enterik kaplı olmasının, mikofenolik asidin, mide gibi asidik ortamlarda



salıverilmesini önlediği, *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.

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

Ayrıca, T_{lag} ve T_{maks} ortalama 3-5 saat gecikmiş olup, birkaç hasta >15 saatlik T_{maks} değeri göstermiştir. Gıdanın mikofenolik asit üzerindeki etkisi bir doz aralığından diğerine emilim çakışmasına yol açabilir. Bununla birlikte bu etkinin klinik anlamı olmadığı görülmüştür.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

MPA'nın eliminasyon yarı ömrü 12 saat ve klirensi 8.6 L/saattir. İdrarda çıkan mikofenolik asit miktarının göz ardı edilebilir bir düzeyde (<%1.0) olmasına karşın, MPA'nın büyük bölümü idrarda MPAG olarak elimine edilir. Safraya salgılanan MPAG, bağırsak florası tarafından dekonjügasyona uğramaya açıktır. Bu dekonjügasyondan oluşan MPA daha sonra tekrar emilebilir. Mikofenolik asit dozu uygulandıktan yaklaşık 6-8 saat sonra, dekonjüğe MPA'nın tekrar emilmesi ile uyumlu olarak ikinci bir MPA konsantrasyonu piki ölçülebilir. MPA preparatlarına özgü bir durum olarak MPA çukur düzeylerinde büyük bir değişkenlik vardır ve mikofenolik asit ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2'sinde yüksek sabah çukur düzeyleri gözlenmiştir ($C_0 > 10 \mu\text{g/mL}$). Diğer yandan, genel maruziyetin göstergesi olan



kararlı durumdaki (0-12 saat) EAA değerleri çalışmalar arasında karşılık gelen $C_{ukur}$ değerinden daha dşşk bir değişkenlik göstermiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mikofenolik asidin farmakokinetiği, dozuyla orantılı olup, incelenen doz sınırları arasında (180-2160 mg) doğrusal bir karakter taşımaktadır.

Hastalardaki karakteristik zellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenlerde mikofenolik asit kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Yukarıdaki Tablo 2’de, siklosporin bazlı immünosupresyon alan stabil pediyatrik böbrek nakli hastaları (5-16 yaş) için ortalama (SD) MPA farmakokinetiği gösterilmektedir. 450 mg/ m² dozda ortalama MPA EAA değeri 70 mg mikofenolik asit kullanan yetişkinlerde llne benzerdir. MPA’nın ortalama görünür klirensi yaklaşık 6.71 L/s/m²’dir.

Cinsiyet:

Mikofenolik asit farmakokinetiği üzerinde cinsiyet faktörünün klinik önemi olan bir etkisi gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

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

Mikofenolik asit kullanılmasını takiben mikofenolik aside ait ortalama parametreler, aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. oğul doz mikofenolik asit ve kronik dozlar şeklinde



kullanılan mikofenolik asit farmakokinetiği, tek doz mikofenolik asit farmakokinetiğine bakılarak tahmin edilebilir. Ameliyattan hemen sonraki erken dönemde, mikofenolik asidin ortalama EAA ve ortalama Cmax değerleri, ameliyattan 6 ay sonra ölçülecek olanların yaklaşık yarısıdır.

Mikroemülsiyon şeklinde kullanılan siklosporin tedavisiyle bağışıklığı baskı altında olan, böbrek nakledilmiş hastalarda oral Mikofenolik asit verilmesini takiben, mikofenolik asidin ortalama (SD) farmakokinetik parametreleri				
Yetişkin kronik, çoklu doz uygulama 720 mg BID (Çalışma ERLB 301) n=48	Doz	Tmaks* (s)	Cmaks (mcg/mL)	EAA 0-12 (mcg x s/mL)
Nakil sonrası 14. gün	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
Nakil sonrası 3. ay	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
Nakil sonrası 6. ay	720 mg	2	23 (10,1)	55,7 (14,6)
Yetişkin kronik, çoklu doz uygulaması 720 mg BID Nakil sonrası 18. ay (Çalışma ERLB 302) n=18	Doz	Tmaks* (s)	Cmaks (mcg/mL)	EAA 0-12 (mcg x s/mL)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15)
Pediyatrik 450 mg/m ² tekli doz (Çalışma ERL 0106) n=16	Doz	Tmaks* (s)	Cmaks (mcg/mL)	EAA 0-∞ (mcg x s/mL)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hematopoetik ve lenfoid sistem, sıçanlarda ve farelerde mikofenolat sodyum ile yürütülen tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında etkilenmiş başlıca organlardır. MPA'ya maruz kalan kemirgenlerde doz kısıtlayıcı toksisite olarak aplastik, rejeneratif anemi tanımlanmıştır. Miyelogram değerlendirmesi eritroid hücrelerde (polisitokromatik eritroblastlar ve normoblastlar) belirgin bir azalma ve dalakta doza bağımlı büyüme ve ekstremitelerde hematopoezde artış göstermiştir. Bu etkiler renal nakil hastalarında 1.44 g/günlük önerilen Mikofenolik asit dozunda klinik maruziyete eşdeğer ya da daha düşük sistemik maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir. Köpeklerde önerilen dozlarda klinik maruziyete eşdeğer veya daha düşük sistemik maruziyet düzeylerinde gastrointestinal etkiler gözlenmiştir.

Mikofenolik asidin (sodyum tuzu olarak) klinik dışı toksisite profili hasta popülasyonu ile daha ilgili güvenlilik verileri sağlayan insan klinik çalışmalarında gözlenen advers olaylarla tutarlı görünmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Üç genotoksisite analizi (*in vitro* fare lenfoma analizi, V79 Çin hamster hücrelerinde mikronukleus testi ve *in vivo* fare kemik iliği mikronukleus testi) mikofenolik asidin kromozomal anomalilere neden olma potansiyelini göstermiştir. Bu etkiler farmakodinamik etki



şekli, yani duyarlı hücrelerde nükleotid sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Gen mutasyonu tespiti için diğer *in vitro* testler genotoksik aktivite göstermemiştir.

Mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) sıçanlarda ve farelerde tümörjenik değildir. Hayvan karsinogenezite çalışmalarında test edilen en yüksek doz 1.44 g/günlük önerilen klinik dozda renal nakil hastalarında gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 0.6-5 katı (EAA veya C_{maks}) ile sonuçlanmıştır. Mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) genel toksisite ve embriyotoksitenin gözlemlendiği doz düzeylerine kadar erkek veya dişi sıçanların fertilitelerini etkilememiştir.

Sıçanlarda 1 mg/kg kadar düşük bir dozda mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) ile yürütülen bir teratoloji çalışmasında dölde, anoftalmi, eksensefali ve umbilikal herniyi içeren malformasyonlar gözlenmiştir. Bu dozda sistemik maruziyet 1.44 g/günlük **Mikofenolik asit** dozunda klinik maruziyetin 0.05 katını temsil eder (bkz. Bölüm 4.6).

Sıçanlarda yürütülen bir pre- ve postnatal gelişim çalışmasında mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak), ayrıca malformasyonları indükleyen 3 mg/kg'lık en yüksek dozda gelişimsel gecikmelere (dişilerde anormal pupiller refleks ve erkeklerde prepüsyal ayrılma) neden olmuştur.

Mikofenolik asit (sodyum tuzu olarak) *in vitro* 3T3 NRU fototoksikite analizinde fototoksik potansiyel göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz Tip 101

Kroskarmelloz sodyum

Povidon K-30

Kolloidal susuz silika

Talk

Magnezyum stearat

Acryl-EZE pink 930544222

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan ve rutubetten koruyunuz. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

139 mm 25 µ baskısız alüminyum folyo ve 141 mm 25-45-60 µ triplex alüminyum folyo blister ambalajı içerisinde enterik kaplı formunda MİKOTU 360 mg gastro-rezistan tablet, 120 tablet



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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

MİKOTU tablet, enterik kaplamanın bozulmaması için ezilmemelidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler bölümü). Mikofenolat sodyum teratojenik etki göstermiştir (bkz bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Herhangi bir nedenle MİKOTU tabletler ezilirse, toz halindeki ilacın solunmasından ya da deri ve mukoza ile doğrudan temasından kaçınınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçsel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700.sk.

No:1703/2 Çayırova/KOCAELİ

Tel: (0850) 250 66 56

e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/195

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.05.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

