

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TARBETAX® 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 500 mg mikofenolat mofetil içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

TARBETAX tabletler, lavanta renkli, film kaplı bikonveks tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TARBETAX, allojen böbrek nakli alıcısı hastalarda, akut organ reddinin profilaksisi ve ilk veya refrakter organ reddi tedavisinde endikedir.

TARBETAX, allojen kalp nakli yapılan hastalarda, akut organ reddinin profilaksisinde endikedir. Tedavi edilen popülasyonda mikofenolat mofetil (MMF), transplantasyondan sonraki ilk yılda sağkalımı iyileştirmiştir.

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

TARBETAX bir kalsinörin inhibitörü veya kortikosteroidle aynı anda kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Böbrek transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler: Oral TARBETAX tedavisine transplantasyonu takiben 72 saat içinde başlanmalıdır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanım için günde iki kere 1 g'lık doz (günlük doz 2 g) önerilir.

Pediyatrik popülasyon (2 ila 18 yaş arası): Mikofenolat mofetilin günlük tavsiye edilen dozu 600 mg/m²'dir ve günde 2 kez verilir (günde maksimum 2 g). TARBETAX kapsül sadece vücut yüzeyi en az 1,25 m² olan hastalara verilebilir. Vücut yüzeyi 1,25 ila 1,5 m² arasında olan hastalara günde 2 kez 750 mg (günde 1,5 g) TARBETAX kapsül verilebilir. Vücut yüzeyi 1,5 m²'den fazla olan hastalara günde 2 kez 1 g (günde 2 g) TARBETAX kapsül verilebilir. Bu yaş aralığındaki hastalarda advers etki görülme sıklığı yetişkinlere oranla daha fazla olduğundan,

geçici olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir, böyle durumlarda reaksiyon şiddeti dahil olmak üzere klinik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (< 2 yaş): 2 yaşın altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililik ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bilgiler doz önerisinde bulunmak için yeterli olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Kalp transplantasyonunda kullanımı:

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

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik kalp transplantasyonlu hastalar hakkında veri bulunmamaktadır.

Karaciğer transplantasyonunda kullanımı:

Yetişkinler: IV mikofenolat mofetil karaciğer transplantasyonunu takiben ilk 4 gün verilmeli ve tolere edilebildiği andan itibaren oral TARBETAX'a başlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda önerilen doz günde iki kez 1,5 g'dır (günlük doz 3 g).

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik karaciğer transplantasyonlu hastalar hakkında veri bulunmamaktadır.

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

Red epizodları boyunca tedavi:

MPA (mikofenolik asit) mikofenolat mofetilin aktif metabolitidir. Böbrek transplantasyon reddi MPA farmakokinetiğinde değişikliklere neden olmaz; TARBETAX dozunun azaltılmasına veya kesilmesine gerek yoktur. Mikofenolat mofetilin kalp transplantasyonu reddini takiben doz ayarlaması ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Karaciğer transplantasyonu reddi süresince farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Diğer:

Nötropenik hastalar: Nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı $<1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$) TARBETAX uygulamasına ara verilmeli veya doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler:

Mikofenolat mofetil tavanlarda ve sıçanlarda teratojenik etkilere yol açtığı için TARBETAX tabletler ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ciddi kronik böbrek işlev yetmezliği olan böbrek transplantasyonu hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı $<25 \text{ mL/dak}/1,73 \text{ m}^2$) 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). Bu hastalar ayrıca dikkatle izlenmelidir. Operasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda hiçbir doz

ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan kalp veya karaciğer transplantasyonu hastaları ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

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.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1 g'lık doz ve kalp veya karaciğer transplantasyon hastalarında önerilen günde iki kez 1,5 g'lık doz yaşlı hastalar için uygundur (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- TARBETAX; mikofenolat mofetil, mikofenolik asit veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır. Mikofenolat mofetile karşı hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).
- TARBETAX, yüksek derecede etkin doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Gebelikte istenilmeyen kullanım ihtimalini ortadan kaldırmak için çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara TARBETAX tedavisi uygulanmadan önce gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda TARBETAX gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- TARBETAX emziren kadınlara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neoplazmalar:

İlaç kombinasyonları içeren immünsupresif tedavi uygulanan tüm hastalarda olduğu gibi, immünsupresif tedavinin bir parçası olarak TARBETAX 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 ışınlarına maruz kalınması, koruyucu giysiler giyilerek ve koruma faktörü yüksek kremler kullanılarak sınırlandırılmalıdır.

Enfeksiyonlar:

Bağışıklık sisteminin aşırı baskılanması da fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis gibi enfeksiyonlara eğilimi artırabilir. Bu enfeksiyonlara Hepatit B veya Hepatit C reaktivasyonu da içeren, latent viral reaktivasyonları ve poliomavirüslerinin (BK virüse bağlı nöropati, JC (John Cunningham) virüs ile ilişkili bazen ölümcül olabilen Progresif Multifokal Lokoensefalopati (PML)) neden olduğu enfeksiyonlar dahildir. İmmünosupresan tedavisi gören taşıyıcı hastalarda Hepatit B veya Hepatit C reaktivasyonu sonucu hepatit vakaları bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla toplam immünosupresan yükün fazlalığıyla ilişkilidir ve ciddi veya ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hekimler, böbrek fonksiyonu bozulmakta

olan ve nerolojik semptomları olan immüsuprese hastalarda bu durumu ayırıcı tanıda dikkate almalıdırlar.

Mikofenolat mofetil'i, diğer immüsupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak hipogammaglobulinemi görüldüğü raporlanmıştır. Bu vakaların bazılarında mikofenolat mofetil tedavisinden alternatif immüsupresan tedavilere geçildiğinde serum IgG düzeyleri normale dönmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü TARBETAX kullanan hastalar serum immunoglobulinlerini ölçtürmelidirler. Sürekli, klinik olarak anlamlı hipogammaglobulinemi vakalarında, mikofenolik asidin T- ve B-lenfositleri üzerindeki potent sitotoksik etkileri de göz önünde bulundurularak uygun klinik önlem alınmalıdır.

Mikofenolat mofetil'i, diğer immüsupresan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan yetişkin ve pediyatrik hastalarda bronşektazi görüldüğüne dair yayınlanan raporlar olmuştur. Bu vakaların bazılarında mikofenolat mofetil tedavisinden başka bir immüsupresan tedaviye geçildiğinde solunum semptomlarında iyileşme görülmüştür. Bronşektazi riski hipogammaglobulinemiye veya akciğer üzerinde direkt etkiye bağlı olabilir. Ayrıca, bazıları ölümcül olan interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibroza dair izole raporlar da olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Öksürük ve nefes darlığı gibi tekrarlayan pulmoner semptomları olan hastaların durumlarının ayrıntılı incelenmesi önerilir.

Kan ve immün sistem:

TARBETAX 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. TARBETAX alan hastalar özellikle nötropeni açısından takip edilmelidirler. Nötropeni gelişimi TARBETAX'a, birlikte kullanılan ilaçlara, viral enfeksiyona veya bu nedenlerin kombinasyonuna bağlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2). Eğer nötropeni gelişirse (mutlak nötrofil sayısı $<1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), TARBETAX kullanımına ara verilmeli veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

Hastalara, TARBETAX tedavisi sırasında aşuların 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.

Gastro-intestinal:

Mikofenolat mofetil, nadir olgularda sindirim sisteminde gastrointestinal kanal ülserasyonları, kanama ve perforasyonu içeren advers olayların sıklığındaki bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden aktif sindirim sistemi hastalığı olanlarda dikkatle uygulanmalıdır.

TARBETAX, bir IMPDH (inozin monofostat dehidrogenaz) inhibitörüdür. Bu yüzden ender kalıtsal hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaz (HGPRT) eksikliği olan (Lesch-Nyhan ve Kelley-Seegmiller sendromu gibi) hastalarda kullanılmamalıdır.

Etkileşimler:

Kombinasyon tedavisinde mikofenolik asidin (MPA) enterohepatik resirkülasyonu ile etkileşen immünoşupresanlar (örn. siklosporin) içeren rejimlerden bu etkiyi göstermeyen diğerlerine (örn. sirolimus, belatacept) geçilirken ya da bunun tam tersi yapılırken dikkatli olunmalıdır; çünkü bu durum MPA maruziyetinde değişikliklere neden olabilir. MPA'nın enterohepatik döngüsü ile etkileşen diğer sınıflara ait ilaçlar (örn. kolestiramin), TARBETAX'ın plazma düzeylerini ve etkililiğini azaltma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

Mikofenolat mofetilin takrolimus veya sirolimus ile kombinasyonlarındaki yarar/zarar oranı kanıtlanmamıştır.

Özel popülasyonlar:

Yaşlı hastalarda, bir takım enfeksiyonlar (sitomegalovirüs doku invazif hastalığı dahil) ile muhtemel gastrointestinal hemoraji ve pulmoner ödem gibi advers etkilerin riski genç bireylere kıyasla daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.8).

Teratojenik etkiler:

Mikofenolat güçlü bir insan teratojenidir. Gebelik sırasında MMF maruziyetini takiben spontan düşük (%45-49 oranında) ve konjenital malformasyonlar (%23-27'lik tahmini oran) bildirilmiştir. Bu yüzden, organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olması durumunda TARBETAX gebelik sırasında kontrendikedir. Üreme potansiyeli olan kadın ve erkek hastalar, TARBETAX ile tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında riskler hakkında bilgilendirilmeli ve Bölüm 4.6'da sunulan önerileri takip etmelidir (örn. doğum koruma yöntemleri, gebelik testi). Hekimler, mikofenolat kullanan kadın ve erkeklerin bebeğe yönelik zarar risklerini, etkin doğum kontrolü gerekliliğini ve gebelik ihtimali durumunda acilen hekimleri ile iletişime geçmeleri gerektiğini anladıklarından emin olmalıdır.

Doğum kontrolü (bkz. Bölüm 4.6):

TARBETAX'ın genotoksik ve teratojenik potansiyelinden ötürü, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, doğum kontrol yöntemi olarak abstinens uygulaması dışında, TARBETAX ile tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra altı hafta boyunca eş zamanlı olarak iki güvenilir doğum kontrolü yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Cinsel olarak aktif erkeklerin tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 90 gün boyunca prezervatif kullanması önerilmektedir. Prezervatif kullanımı hem üreme açısından yeterli hem de vazektomi geçirmiş erkekler için geçerlidir çünkü sperm transferine eşlik eden riskler aynı zamanda vazektomi geçirmiş erkekler için de geçerlidir. Buna ek olarak TARBETAX ile tedavi edilen erkek hastaların kadın partnerlerinin, TARBETAX tedavisi

sırasında ve tedavinin son dozundan itibaren toplam 90 gün boyunca yüksek derecede etkin doğum kontrolü yöntemleri kullanması önerilmektedir.

Eğitim materyalleri:

Hastalarda mikofenolat mofetil ile fetal maruziyeti önlemek ve ek güvenlilik bilgileri sağlamak amacıyla, sağlık mesleği mensuplarına eğitim materyalleri dağıtılacaktır. Eğitim materyalleri, mikofenolatın teratojenliği hakkında ayrıntılı bilgi vermekte, tedaviye başlamadan önce kontrasepsiyon yöntemleri hakkında öneriler ve gebelik testi gerekliliği hakkında yönlendirmeler içermektedir. Teratojenik risk ve gebelik önleme yöntemleri hakkındaki hasta bilgilendirme broşürünün tamamı hekim tarafından, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ve uygun olduğunda erkek hastalara da sağlanmalıdır.

Ek Önlemler:

Hastalar, mikofenolat ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 6 hafta boyunca kan bağışında bulunmamalıdır. Erkekler, mikofenolat ile tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 6 hafta boyunca sperm bağışında bulunmamalıdır.

Yardımcı maddeler:

TARBETAX tabletler, 30 mg kroskarmeloz sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asiklovir:

Mikofenolat mofetil asiklovir ile birlikte uygulandığında, MPAG (MPA'nın fenolik glukronidi) ve asiklovir plazma konsantrasyonlarının, her iki ilacın ayrı uygulanması ile görülenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. MPAG farmakokinetiğindeki değişiklikler (MPAG'de %8 artış) minimaldir ve klinik olarak önemli kabul edilmemektedir. Böbrek yetmezliğinde, hem MPAG ve hem de asiklovir plazma konsantrasyonları arttığından, mikofenolat mofetilin ve asiklovirin veya öncül ilaçlarının (örn. valasiklovir) tübül sekresyon için birbiri ile yarışması ve her iki ilacın konsantrasyonlarının daha da artma potansiyeli vardır.

Antiasitler ve Proton Pompası İnhibitörleri (PPI):

Magnezyum ve alüminyum hidroksit gibi antiasitler ve lansoprazol ve pantoprazolün de içinde bulunduğu proton pompası inhibitörleri mikofenolat mofetil ile beraber kullanıldığında mikofenolik asit maruziyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir. PPI kullanan mikofenolat mofetil hastaları ile PPI kullanmayan mikofenolat mofetil hastaları karşılaştırıldığında nakil reddi oranında veya greft kaybı oranında belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Bu veri, bu bulgunun tüm antiasitler için ekstrapolasyonunu destekler çünkü mikofenolat mofetil'in magnezyum ve alüminyum ile beraber kullanımındaki maruz kalım azalması, mikofenolat mofetil'in PPI'leri ile beraber kullanımındaki göre oldukça azdır.

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).

Enterohepatik dolaşıma etki eden ilaçlar:

Mikofenolat mofetilin etkililiğini azaltma potansiyellerinden ötürü, enterohepatik dolaşıma etki eden ilaçlar ile beraber kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin A:

Mikofenolat mofetil, siklosporin A (CsA) farmakokinetiğini etkilememiştir. Ancak TARBETAX ve CsA'nın birlikte kullanımı kesilirse, MPA EAA'sında %30 oranında artış beklenmelidir. CsA, MPA'nın enterohepatik geri dönüşümü ile etkileşerek, mikofenolat mofetil ve CsA ile tedavi uygulanan renal transplantasyon hastalarında MPA'ya maruziyetlerde sirolimus ya da belatacept ve benzer dozlarda mikofenolat mofetil alan hastalara kıyasla %30-50 azalmaya neden olur (bkz. Bölüm 4.4). Bunun aksine, hastalarda CsA'dan MPA'nın enterohepatik döngüsü ile etkileşmeyen immünosupresanlardan birine geçildiğinde MPA'ya maruziyette değişikliklerin olması beklenmelidir.

Telmisartan:

Telmisartan ile mikofenolat mofetil'in eşzamanlı olarak uygulanması, MPA konsantrasyonlarında yaklaşık %30 azalmaya neden olmuştur. Telmisartan, PPAR gamma (peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gamma) ekspresyonunu artırarak ve bunun sonucunda UGT1A9 ekspresyonunda ve aktivitesinde meydana gelen artış ile MPA'nın eliminasyonunu değiştirir. Eşzamanlı olarak telmisartan uygulaması yapılan ve yapılmayan mikofenolat mofetil hastaları arasında transplant reddi oranları, greft kaybı oranları ya da advers olay profilleri açısından karşılaştırma yapıldığında, farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşiminin herhangi bir klinik sonucu görülmemiştir.

Gansiklovir:

Oral mikofenolat mofetilin ve i.v. gansiklovirin tavsiye edilen dozlarının tek doz uygulanması ile yapılan çalışmanın sonuçlarına ve 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 hastalarda gansiklovir için doz önerileri gözlemlenmeli ve hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Oral kontraseptifler:

Oral kontraseptiflerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği, mikofenolat mofetil uygulamasından etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Rifampisin:

Aynı zamanda siklosporin almayan hastalarda, mikofenolat mofetil ve rifampisin'in birlikte alımı ile MPA maruziyetinde (EAA₀₋₁₂) %18 ila %70 arasında bir azalma gözlenmiştir. Bu nedenle ilaçlar birlikte kullanılırken, MPA maruziyet seviyelerinin izlenmesi ve klinik etkililik sağlanması amacıyla TARBETAX dozlarının ayarlanması önerilmektedir.

Sevelamer:

Sevelamer ve mikofenolat mofetil'in erişkinlerde ve pediatrik hastalarda birlikte alımı, herhangi bir klinik sonuç görülmezsizin (örn. greft reddi) MPA C_{maks} ve EAA₀₋₁₂'sini sırasıyla %30 ve %25 azaltmıştır. Ancak MPA absorpsiyonu etkisini minimize etmek için, TARBETAX'ın sevelamer alımından 1 saat önce veya 3 saat sonra verilmesi tavsiye edilmektedir. Mikofenolat mofetil'in sevelamer dışındaki fosfat bağlayıcıları ile kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Trimetoprim/sülfametoksazol:

MPA'nın biyoyararlanımı üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Norfloksasin ve metronidazol:

Mikofenolat mofetil sağlıklı gönüllülerde ayrı ayrı norfloksasin veya metronidazol ile uygulandığında, önemli bir etkileşim gözlenmemiştir. Buna karşılık, norfloksasin veya metronidazol kombinasyonu, tek doz mikofenolat mofetil sonrasında MPA maruziyetini %30 oranında azaltmıştır.

Siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit:

Oral siprofloksasin veya amoksisilin/klavulanik asit başlanmasından hemen sonraki günlerde böbrek nakli hastalarında ön-doza MPA konsantrasyonlarında %50 oranında düşüş bildirilmiştir. Bu etkiler, antibiyotik kullanımına devam edilmesi ile azalmış, antibiyotik kullanımının bırakılmasından sonra birkaç gün içinde kesilmiştir. Ön-doza seviyesindeki değişiklikler tüm MPA maruziyetindeki değişiklikleri tam olarak temsil edemeyecektir. Bu nedenle, greft disfonksiyonuna ait klinik kanıt olmaması durumunda TARBETAX dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Ancak kombinasyon tedavisi boyunca ve antibiyotik tedavisinin hemen sonrasında yakın klinik izleme yapılmalıdır.

Takrolimus:

Mikofenolat mofetil ve takrolimus kullanmaya başlayan karaciğer transplantasyonu hastalarında, takrolimusun beraber kullanımının MPA'nın EAA veya C_{maks} 'ına etkisi olmamıştır. Bu durumun tersine, takrolimus alan karaciğer transplantasyonu hastalarına çoklu TARBETAX dozları (günde iki defa 1,5 g) uygulandığında, takrolimus EAA'sında yaklaşık %20 yükselme olmuştur. Ancak, böbrek transplantasyonu hastalarında takrolimus konsantrasyonları mikofenolat mofetilden etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer etkileşimler:

Maymunlarda, probenesidin mikofenolat mofetil ile birlikte kullanımı MPAG'nın plazma EAA'sını 3 kat arttırmıştır. Böbrekten tübüler sekresyonla atıldığı bilinen diğer ilaçlar MPAG ile yarışabilir ve MPAG'nin veya tübüler sekresyonla atılan diğer ilacın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.

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)

TARBETAX, yüksek derecede etkin doğum koruma yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara kontrendikedir.

TARBETAX'ın genotoksik ve teratojenik potansiyelinden ötürü, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, doğum kontrol yöntemi olarak abstinens uygulaması dışında, TARBETAX ile tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra altı hafta boyunca eş zamanlı olarak iki güvenilir doğum kontrolü yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Cinsel olarak aktif erkeklerin tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından itibaren en az 90 gün boyunca prezervatif kullanması önerilmektedir. Prezervatif kullanımı hem üreme açısından yeterli hem de vazektomi geçirmiş erkekler için de geçerlidir çünkü sperm transferine eşlik eden riskler aynı zamanda vazektomi geçirmiş erkekler için de geçerlidir. Buna ek olarak TARBETAX ile tedavi edilen erkek hastaların kadın partnerlerinin, TARBETAX tedavisi sırasında ve tedavinin son dozundan itibaren toplam 90 gün boyunca yüksek derecede etkin doğum kontrolü yöntemleri kullanması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

TARBETAX, organ reddini önlemek için uygun bir alternatif tedavi olmaması durumunda gebelik sırasında kontrendikedir. Gebelikte istenmeyen kullanım ihtimalini ortadan kaldırmak için negatif gebelik testi sonucu elde edilmeden tedaviye başlanmamalıdır.

Üreme potansiyeli olan kadın ve erkek hastalar tedavinin başında gebelik kaybı ve konjenital malformasyonlar gibi risklerde artış konusunda bilgilendirilmeli ve kendilerine gebelik önleme ve planlama hakkında danışmanlık hizmeti sağlanmalıdır.

TARBETAX tedavisine başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, embriyonun mikofenolata istenmeyen maruziyetini önlemek için gebelik testi yapmalıdır. En az 25 mIU/mL'lik hassasiyete sahip iki serum veya idrar bazlı gebelik testi önerilmektedir; ikinci test ilkinden 8-10 gün sonra ve mikofenolat mofetil uygulamaya başlamadan hemen önce yapılmalıdır. Gebelik testleri klinik olarak gerekli oldukça tekrarlanmalıdır (örn., doğum kontrolünde bir atlama olduğunun bildirilmesi durumunda). Tüm gebelik testlerinin sonuçları hasta ile incelenmelidir. Gebelik gerçekleşmesi durumunda hastaların hekimleri ile hemen iletişime geçmesi yönünde talimat verilmelidir.

Mikofenolat güçlü bir insan teratojenidir; gebelik sırasında maruziyet durumunda spontan düşüklükler ve konjenital malformasyonlar gibi risklerde artışa sebep olur;

- Solid organ nakli hastalarında, gebelikte mikofenolat mofetile maruz kalma durumunda gözlenen spontan düşük oranı %45 ila %49 olarak bildirilmişken bu oran mikofenolat mofetil haricinde immünosupresanlar ile tedavi edilen hastalarda %12 ila %33 arasındadır.
- Literatür raporlarına dayanarak gebelik sırasında mikofenolat mofetile maruz kalan kadınlarda canlı doğumların %23'ü ila %27'sinde malformasyonlar gözlenmiştir (bu oran genel popülasyondaki canlı doğumlarda %2 ila %3 ve mikofenolat mofetil haricinde immünosupresanlar ile tedavi edilen solid organ nakli hastalarındaki canlı doğumlarda yaklaşık %4 ila %5'tir).

Gebelik sırasında diğer immünosupresanlar ile birlikte mikofenolat mofetile maruz kalan hastaların çocuklarında pazarlama sonrasında multipl malformasyon bildirimleri dahil olmak üzere konjenital malformasyonlar gözlenmiştir. Aşağıda verilen malformasyonlar en sık bildirilenlerdir:

- Kulakta anormallikler (örn. anormal oluşum veya eksik dış/orta kulak), dış kulak yolu atrezisi
- Atriyal ve ventriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları

- Yarık dudak, yarık damak, göz çukurunda mikrognati ve hipertelorizm gibi yüz malformasyonları
- Gözde anormallikler (örn. kolobom)
- Parmaklarda malformasyonlar (örn. polidaktili, sindaktili)
- Trake-Özofagus malformasyonları (örn. özofagus atrezisi)
- Ayrık omurga gibi sinir sistemi malformasyonları
- Renal anormallikler

Buna ek olarak aşağıdaki malformasyonlara dair izole raporlar bildirilmiştir:

- Mikroftalmi
- Konjenital koroid pleksus kisti
- Septum pellucidum agenezisi
- Koku siniri agenezisi

Laktasyon dönemi

Mikofenolat mofetil'in emziren sıçanlarda süte geçtiği gösterilmiştir, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği/ Fertilité

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Üreme yeteneği üzerine etkileri için bakınız Bölüm 5.3.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. İlacın farmakodinamik profili ve raporlanan advers olaylar göz önünde bulundurulduğunda araç ve makine kullanımı üzerinde etki ihtimali düşüktür.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki yan etkiler klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır:

Mikofenolat mofetilin 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 görülme sıklığında artma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Malig niteler:

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

Kontrollü klinik çalışmalarda en az bir yıl boyunca takip edilen ve diğer immün süpresanlarla birlikte mikofenolat mofetil (günlük 2 g veya 3 g) alan böbrek (2 g kullanım ile ilgili veriler), kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarının, %0,6'sında lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma gelişmiştir.

Hastaların %3,6'sında melanom harici deri karsinomu ve %1,1'inde değişik tipte malig niteler 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.

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 mikofenolat mofetil (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).

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 18 yaş arası, oral yoldan günde 2 kez 600 mg/m² mikofenolat mofetil verilen 92 pediyatrik hastayı kapsayan klinik çalışmadaki advers reaksiyonların tipi ve görülme sıklığı genellikle günde 2 kez 1 g mikofenolat mofetil verilen yetişkinleri kapsayan çalışmada görülenlere benzemektedir. Ancak diyare, sepsis, lökopeni, anemi ve enfeksiyonu içeren, tedaviye bağlı advers etkilerin özellikle 6 yaş altındaki pediyatrik hastalardaki görülme sıklığı yetişkinlere göre daha fazladır.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) genellikle bağışıklık durumunun baskılanmasına bağlı olarak advers reaksiyon riski daha fazladır. Mikofenolat mofetil bağışıklık durumunu baskılayıcı kombine tedavinin bir parçası olarak kullanan yaşlı hastalarda genç yaştakilere oranla bazı enfeksiyonların (sitomegalovirüs dokulara yayılan hastalık dahil), gastrointestinal kanama ve pulmoner ödem görülme riski daha yüksektir.

Diğer advers reaksiyonlar:

Böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonlu mikofenolat mofetil kullanan hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda (günde 2 g kullanımda), hastaların ≥1/10 ve ≥1/100 ile <1/10'unda mikofenolat mofetile bağlı olası veya muhtemel advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

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

Klinik Deneylerde Siklosporin ve Kortikosteroidlerle Birlikte Kullanıldığında Mikofenolat Mofetil ile Tedavi Edilen Böbrek, Kalp ve Karaciğer Transplantasyonlu Hastalarda Mikofenolat Mofetil Kullanımına Bağlı veya Bağlı Olma İhtimali Olan Rapor Edilmiş Advers Olaylar

Sistem Organ Sınıfı		Advers reaksiyonları
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Sepsis, gastrointestinal kandidiyazis, idrar yolu enfeksiyonları, herpes simpleks, herpes zoster
	Yaygın	Zatürre, grip, solunum yolu enfeksiyonu, solunum yolu moniliyazis, gastrointestinal enfeksiyon, kandidiyazis, gastroenterit, enfeksiyon, bronşit, farenjit, sinüzit, cilt mantar enfeksiyonu, ciltte kandida, vajinal kandidiyazis, rinit
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi	Çok yaygın	-

huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar	Yaygın	Cilt kanseri, cilt benign neoplazması
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Lökopeni, trombositopeni, anemi
	Yaygın	Pansitopeni, lökositoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	-
	Yaygın	Asidoz, hiperkalemi, hipokalemi, hiperglisemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipofosfatemi, hiperürisemi, gut, anoreksi
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Ajitasyon, konfüzyon durumu, depresyon, anksiyete, anormal düşünme, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	-
	Yaygın	Konvülsiyon, hipertoni, titreme, somnolans, miyastenik sendrom, baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, disguzi
Kardiyak hastalıklar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Taşikardi
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Hipotansiyon, hipertansiyon, vazodilatasyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Plevral efüzyon, dispne, öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Kusma, abdominal ağrı, diyare, bulantı
	Yaygın	Gastrointestinal kanama, peritonit, ileus, kolit, gastrik ülser, duodenal ülser, gastrit, özofajit, stomatit, konstipasyon, hazımsızlık, şişkinlik, geğirme
Hepatobilyer hastalıklar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Hepatit, sarılık, hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	-
	Yaygın	Deri hipertrofisi, kaşıntı, akne, alopesi
Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	-
	Yaygın	Artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	-
	Yaygın	Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin etkiler	Çok yaygın	-
	Yaygın	Ödem, ateş, titreme, ağrı, rahatsızlık, asteni
Araştırmalar	Çok yaygın	-
	Yaygın	Karaciğer enzimlerinde yükselme, kanda kreatinin yükselmesi, kanda laktat dehidrojenaz yükselmesi, kanda üre yükselmesi, kanda alkali fosfataz yükselmesi, kilo kaybı

Not: 501 (günlük 2 g mikofenolat mofetil), 289 (günlük 3 g mikofenolat mofetil) ve 277 (günlük 2 g IV/3 g oral mikofenolat mofetil) hasta sırasıyla böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu sonrası reddin önlenmesi amacı ile Faz III çalışmalarında tedavi edilmiştir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler pazarlama sonrası deneyimlerinden elde edilen advers bildirimleri kapsamaktadır:

Mikofenolat mofetil ile pazarlama sonrasında bildirilen advers reaksiyonlar, kontrollü böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu çalışmalarında görülenlere benzerdir. Bunlara ek olarak pazarlama sonrası bildirilen advers etkiler, parantez içinde görülme sıklıkları ile birlikte aşağıda belirtilmiştir:

Gastrointestinal hastalıklar:

Diş eti hiperplazisi ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), sitomegalovirüs kolitini de içeren kolit ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$) ve intestinal villus atrofisi.

Enfeksiyonlar:

Menenjit ve endokardit, tüberküloz ve atipik mikobakteriyel enfeksiyon gibi ciddi hayatı tehdit edici enfeksiyonlar. Mikofenolat mofetil dahil, immünosupresan tedavisi gören hastalarda BK virüs ile ilişkili nefropati, ayrıca JC virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Agranülositoz ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$) ve nötropeni bildirilmiştir, bu yüzden TARBETAX kullanan hastaların devamlı izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Mikofenolat mofetil kullanan hastalarda, bazen ölümcül olabilen aplastik anemi ve kemik iliği depresyonu da bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4)

Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hastalarda, kazanılmış Pe-Huet anomalisi dahil, izole anormal nötrofil morfolojisi vakaları görülmüştür. Bu değişiklikler bozulmuş nötrofil fonksiyonu ile ilişkili değildir. Bu değişiklikler hematolojik araştırmalarda nötrofillerin olgunluk durumlarında 'sola kayma' gösterebilir, bu da mikofenolat mofetil kullanan hastalar gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören hastalarda enfeksiyon belirtisi olarak yanlış bulgulara neden olabilir.

Aşırı duyarlılık:

Anjiyonötik ödem ve anaflaktik reaksiyon dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Gebelik, post-partum ve peri-natal durumlar:

Özellikle ilk trimestırda, mikofenolat mofetile maruz kalan hastalarda spontan düşük vakaları bildirilmiştir, bkz. Bölüm 4.6.

Konjenital bozukluklar:

Diğer immünoşupresanlar ile birlikte mikofenolat mofetil'e maruz kalan hastaların çocuklarında pazarlama sonrasında konjenital malformasyonlar gözlenmiştir, bkz. Bölüm 4.6.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Mikofenolat mofetil ile birlikte diğer immünoşupresan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, bazen ölümcül olabilen interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibroz vakaları bildirilmiştir. Ayrıca çocuklarda ve yetişkinlerde bronşektazi vakaları bildirilmiştir (sıklığı bilinmemektedir).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Mikofenolat mofetil ile birlikte diğer immünoşupresan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda hipogammaglobulinemi bildirilmiştir (sıklığı bilinmemektedir).

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mikofenolat mofetilin doz aşımı raporları, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyim süresince alınmıştır. Bu vakaların çoğunda, herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Advers olayların bildirildiği doz aşımı durumlarında ise olaylar ilacın bilinen 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, TARBETAX kullanımı kesilmeli veya doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

MPA ve MPAG'nin klinik olarak anlamlı miktarlarının hemodiyaliz ile uzaklaştırılması beklenmez. Kolestimamin gibi safra asidi sekestranları, ilacın atılımını artırarak MPA'yı uzaklaştırabilir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif immünoşupresif ilaçlar.

ATC kodu: L04AA06

Etki mekanizması

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MPA) 2-morfolinoetil esteridir. MPA, inozin monofosfat dehidrogenazın (IMPDH) güçlü, selektif, kompetitif olmayan ve geri dönüşlü bir inhibitördür ve böylelikle guanozin nükleotid sentezinin *de novo* yolunu DNA ile birleşmeksizin inhibe eder. MPA'nın lenfositler üzerine sitotoksik etkileri, diğer hücrelere

yönelik olandan daha güçlüdür, çünkü T ve B lenfositleri, proliferasyonları için pürinlerin *de novo* sentezine kritik derecede bağımlıyken, öteki hücre tipleri başka yollar kullanabilirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral ve intravenöz uygulamanın ardından, mikofenolat mofetil hızlı ve yaygın biçimde emilir ve aktif metabolit olan MPA'ya presistemik metabolizasyonu tamamlanır. Böbrek transplantasyonundan sonraki akut reddin önlenmesi, mikofenolat mofetilin immunosupresan etkisinin MPA konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. MPA EAA'sı esas alındığında, oral mikofenolat mofetilin ortalama biyoyararlanımı, i.v. mikofenolat mofetile göre %94'tür. Mikofenolat mofetil böbrek transplantasyonu hastalarında günde iki defa 1,5 g dozda uygulandığında, besinlerin mikofenolat mofetilin emilimi (MPA EAA) üzerinde bir etkisi olmamıştır. Ancak besinlerin varlığında MPA C_{maks} 'ında %40 oranında düşüş yaşanmıştır. Mikofenolat mofetil oral uygulamadan sonra sistematik olarak ölçülebilir değildir.

Dağılım:

Plazma MPA konsantrasyonlarındaki ikincil artışlar, enterohepatik resirkülasyonla (ikinci dolaşım) uyumlu biçimde, genellikle doz uygulamasından yaklaşık 6-12 saat sonra görülür. MPA'nın EAA'sındaki yaklaşık %40'luk azalma, enterohepatik resirkülasyonun kesintiye uğramasıyla uyumlu biçimde, kolestimaminin (günde üç kez 4 g) birlikte uygulanmasıyla bağlantılıdır.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, MPA plazma albüminine %97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

MPA, inaktif fenolik glukuronid MPA'yı (MPAG) oluşturacak biçimde, öncelikle glukuronil transferaz (UGT1A9 izoformu) ile konjuge olur. *In vivo* koşullarda, MPAG enterohepatik resirkülasyon yoluyla serbest MPA'ya dönüşür. Minör bir açilglukuronid de (AcMPAG) oluşur. AcMPAG farmakolojik olarak aktiftir ve MMF'nin yan etkilerinden bazılarında (diyare, lökopeni) sorumlu olduğundan kuşkulanylmaktadır.

Eliminasyon:

İhmal edilebilir miktarda ilaç (dozun <%1'i), idrarla MPA olarak atılır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş mikofenolat mofetilin oral yolla uygulanması, uygulanan dozun idrarla %93 ve feçesle %6'luk oranlarda tamamen atılması ile sonuçlanır. Bu dozun çoğu (yaklaşık %87'si) idrarla MPAG olarak atılır.

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

MPA'nın dispozisyonu bazı taşıyıcılara bağımlıdır. Organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP'ler) ve çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2) MPA'nın dispozisyonunda rol oynamaktadır; OATP izoformları, MRP2 ve meme kanseri direnç proteini (BCRP), glukuronidlerin biliyer atılımı ile ilişkili taşıyıcılardır. Çoklu ilaç direnci proteini 1 de (MDR1) MPA'yı taşıma yetisine sahiptir; ancak katkısı emilim prosesi ile sınırlı görünmektedir. MPA ve metabolitleri, böbrekte renal organik anyon taşıyıcıları ile güçlü düzeyde etkileşir.

Transplantasyondan hemen sonraki (<40 gün) böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında, geç nakil dönemiyle (nakilden 3-6 ay sonra) karşılaştırıldığında, MPA'nın EAA'sı yaklaşık %30, C_{maks} '1 (maksimum konsantrasyon) ise yaklaşık %40 daha düşüktür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, günde iki kez 1,5 g dozunda uygulanan mikofenolat mofetil emilim miktarı (MPA EAA) üzerine, besinlerin hiçbir etkisi olmamıştır. Ancak besin varlığında, MPA'nın C_{maks} '1 %40 kadar azalmıştır.

Biyoeşdeğerlik:

Mikofenolat mofetil oral dozaj formlarının biyoeşdeğerliği değerlendirilmiştir. İki 500 mg'lık film kaplı tabletin, dört 250 mg kapsüle biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, mikofenolat mofetil 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 gözlenenenden %28-75 daha fazla olmuştur. Ancak ağır böbrek bozukluğu olan olgularda tek doz ortalama MPAG EAA'sı, böbrek işlev bozukluğu hafif derecede olan olgulardan ve normal sağlıklı bireylerden 3-6 kat daha fazla olmuştur. Bu, MPAG'nin bilinen renal eliminasyonu ile uyumludur. Ağır kronik böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda, mikofenolat mofetil çoklu dozlaması henüz çalışılmamıştır. Ağır kronik böbrek işlev bozukluğu olan kalp ve karaciğer transplantasyonu hastalarında çalışma yapılmamıştır.

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalar:

Transplantasyondan sonra böbrek greft işlevi geciken hastalarda ortalama MPA EAA₀₋₁₂'1, böbrek greft işlevi gecikmemiş transplantasyon sonrası hastalardaki ile benzer düzeydedir, ortalama plazma MPAG EAA₀₋₁₂ ise 2-3 kat daha yüksektir. Gecikmiş böbrek greft fonksiyonu olan hastalarda, MPA'nın plazma serbest fraksiyonu ve konsantrasyonunda geçici bir artış olabilir. Mikofenolat mofetil dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı gözükmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik hastalar:

Günde iki kez oral yoldan, 600 mg/m² (maksimum günde 2 kez 1 g'a kadar) mikofenolat mofetil verilen 49 pediyatrik böbrek transplantasyon hastasında (2 ila 18 yaş arası) farmakokinetik parametreler değerlendirilmiştir. Bu dozla, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde, günde iki kez 1 g mikofenolat mofetil alan yetişkin böbrek hastalarınıninkine benzer bir MPA EAA'ya ulaşılmıştır. Farklı yaş gruplarındaki MPA EAA değerleri, erken ve geç transplantasyon sonrası dönemde benzer olmuştur.

Yaşlı hastalar:

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

Oral kontraseptifler:

Mikofenolat mofetil ile birlikte kullanımda oral kontraseptiflerin farmakokinetiği etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5). Mikofenolat mofetil (günde 2 kez 1 g) ile birlikte etilnilestradiol (0,02 mg ila 0,04 mg) ve levonorgestrel (0,05 mg ila 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) veya gestoden (0,05 mg ila 0,10 mg) içeren kombine bir oral kontraseptifin birlikte kullanıldığı 18 transpantasyonsuz (immünosüpresan kullanmayan) kadın hastanın 3 ardışık adet döngüsü boyunca yapılan bir çalışmada, mikofenolat mofetilin oral kontraseptiflerin ovülasyonu baskılaması üzerine bir etkisi görülmemiştir. LH, FSH ve progesteron serum seviyeleri anlamlı şekilde etkilenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

DeneySEL çalışmalarında, mikofenolat mofetil tümorojenik olmamıştır. Hayvanlardaki karsinojenisite çalışmalarında test edilen en yüksek dozlar, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya C_{maks}) 2-3 katı ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin (EAA veya C_{maks}) 1,3-2 katı ile sonuçlanmıştır.

İki genotoksisite analizi (*in vitro* fare lenfoma analizi ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testi) mikofenolat mofetilin kromozom sapmalarına neden olma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bu etkiler farmakodinamik etki mekanizmasına (hassas hücrelerdeki nükleotid sentezinin inhibisyonu gibi) bağlı olabilir. Gen mutasyonunu tespit eden diğer *in vitro* testler genotoksik aktivite göstermemiştir.

20 mg/kg/güne kadar oral dozlarda mikofenolat mofetil'in erkek sıçanların fertiliteleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 2-3 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 1,3-2 katıdır. Sıçanlarda yapılan bir dişi üreme ve fertilitite çalışmasında 4,5 mg/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 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,5 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,3 katıdır. Üreme ve fertilitite parametreleri üzerinde bireyde veya sonraki nesillerde hiçbir etkiye rastlanmamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında, annede toksisite gelişmediği halde, sıçanlarda 6 mg/kg/gün dozda (anoftalmi, agnati, hidrosefali) ve tavşanlarda 90 mg/kg/gün dozda (ektopia cordis ve ektopik böbrek gibi kardiyovasküler ve renal anomaliler, diafragmatik ve umbilikal herni) malformasyonlar ve fetal rezorpsiyonlar gerçekleşmiştir. Bu dozdaki sistemik maruziyet, böbrek transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 2 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,5 katıdır ve kalp transplantasyonu hastalarına tavsiye edilen 3 g/günlük klinik dozdaki klinik maruziyetin 0,3 katıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Hematopoyetik ve lenfoid sistemler, mikofenolat mofetil ile sıçanlarda, farelerde, köpeklerde ve maymunlarda yürütülen toksikolojik çalışmalarda etkilenen primer organlardır. Bu etkiler, böbrek transplantasyon alıcılarında önerilen 2 g/günlük dozdaki klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyelerinde oluşmuştur. Gastrointestinal etkiler, köpeklerde önerilen dozlardaki klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyelerinde gözlenmiştir. Gastrointestinal ve böbrek etkileri dehidrasyon ile tutarlı olarak, maymunlarda

en yüksek dozda gözlenmiştir (klinik maruziyete eşit veya daha az sistemik maruziyet seviyeleri). Mikofenolat mofetilin klinik olmayan toksisite profili, artık hasta popülasyonuna daha ilişkili güvenilirlik verileri sağlayan insan klinik çalışmalarında gözlenen advers olaylar ile uyumludur (bkz. Bölüm 4.8).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Povidon
Talk
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat (sığır kaynaklı)
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 400
Siyah demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Hidroksipropil selüloz

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TARBETAX 500 mg film tablet, şeffaf PVC/PE/PVDC (90 gsm)/sert tavllanmış alüminyum folyo (20 µm) blister ambalajda 50 ve 150 tablet olacak şekilde piyasaya sunulmaktadır.

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

Mikofenolat mofetil tavşanlarda ve sıçanlarda teratojenik etkilere yol açtığı için TARBETAX tabletler ezilmemelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

137/24

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ