

# **micofenolato de mofetila**

EMS S/A

Comprimido revestido

500mg

## micofenolato de mofetila

“medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

micofenolato de mofetila

#### Imunossupressor; inibidor da IMPDH

#### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500mg. Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60\*, 90\* e 500\*\*

\*Embalagem Fracionável

\*\*Embalagem Hospitalar

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Micofenolato de mofetila.....500mg

excipientes\*\*.....1 com rev

\*\*celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool etílico, hipromelose, hiprolose, macrogol, dióxido de titânio, corante alumínio laca azul nº2, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Micofenolato de mofetila comprimidos está indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos.

Micofenolato de mofetila comprimidos está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico. Na população tratada, o MMF aumentou a sobrevida no primeiro ano após o transplante.

Micofenolato de mofetila comprimidos está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico.

Micofenolato de mofetila deve ser usado em associação com a ciclosporina A e corticosteroides.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Eficácia

Micofenolato de mofetila foi administrado, em estudos clínicos, para a prevenção de episódios de rejeição em transplante renal, cardíaco e hepático, em associação com os seguintes agentes: imunoglobulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina A e corticosteroides. Micofenolato de mofetila foi também utilizado, em associação com a ciclosporina A e corticosteroide, para o tratamento de episódios de rejeição refratária em transplante renal. Antes do tratamento com micofenolato de mofetila, o paciente poderia também ter recebido imunoglobulina antilinfocítica, imunoglobulina antitimocítica e OKT3. Micofenolato de mofetila, além disso, foi utilizado em estudos clínicos associado ao daclizumabe e tacrolimo.

##### Prevenção da rejeição de órgão

###### Adultos

A segurança e a eficácia de micofenolato de mofetila, em associação com corticosteroides e ciclosporina A, para a prevenção da rejeição do enxerto, foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos em receptores de transplante renal, em um estudo randomizado e duplo-cego em receptores de transplante cardíaco e em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego em receptores de transplante hepático.

##### Transplante renal

###### Adultos

Os três estudos compararam duas doses de micofenolato de mofetila oral (1 g, duas vezes ao dia, e 1,5 g, duas vezes ao dia) com a azatioprina (dois estudos) ou placebo (um estudo) quando administrados em associação com ciclosporina A e corticosteroide, para prevenir episódios de rejeição aguda.

O desfecho principal de eficácia foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que apresentaram falha de tratamento nos primeiros seis meses após o transplante (definida como rejeição aguda comprovada por biópsia ou a ocorrência de morte, perda do enxerto ou a retirada prematura do estudo por qualquer razão que não rejeição comprovada por biópsia). Micofenolato de mofetila foi avaliado em três esquemas terapêuticos: (1) indução com imunoglobulina antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, (2)MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, e (3) MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteroide.

Micofenolato de mofetila, em associação com corticosteroides e ciclosporina A, reduziu a incidência de falha de tratamento ( $p < 0,05$ ) nos primeiros seis meses após o transplante. As tabelas, a seguir, resumem os resultados destes estudos. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de morte ou de perda do enxerto, sendo que a incidência cumulativa destes dois eventos está descrita separadamente. Pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento não foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição aguda após o término. Um número maior de pacientes no grupo micofenolato de mofetila descontinuou o tratamento (sem rejeição comprovada por biópsia, morte ou perda do enxerto prévia), quando comparado com o

grupo controle, com os índices mais altos no grupo de micofenolato de mofetila 3 g/dia. Entretanto, os índices de rejeição aguda podem estar subestimados, particularmente no grupo de micofenolato de mofetila 3 g/dia.

**Estudos em transplante renal  
Incidência de falha de tratamento  
(Rejeição comprovada por biópsia ou término precoce por qualquer motivo)**

<b>Estudo americano*</b> (N = 499 pacientes)	<b>micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 167 pacientes)</b>	<b>micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 166 pacientes)</b>	<b>Azatioprina 1 a 2 mg/kg/dia (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	31,1%	31,3%	47,6%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	9,6%	12,7%	6,0%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,8%	17,5%	38,0%

\* indução com imunoglobulina antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroides

<b>Estudo europeu/canadense/ australiano*</b> (N = 503 pacientes)	<b>micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 173 pacientes)</b>	<b>micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 164 pacientes)</b>	<b>Azatioprina 100 a 150 mg/dia (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	38,2%	34,8%	50,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	13,9%	15,2%	10,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,7%	15,9%	35,5%

\*MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroides

<b>Estudo Europeu*</b> (N = 491 pacientes)	<b>micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 165 pacientes)</b>	<b>micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 160 pacientes)</b>	<b>Placebo (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	30,3%	38,8%	56,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	11,5%	22,5%	7,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	17,0%	13,8%	46,4%

\* MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteroides

\*\* Não inclui morte ou perda do enxerto como razão para o término precoce

A incidência cumulativa de perda do enxerto e de morte de pacientes aos 12 meses está apresentada a seguir. Nenhuma superioridade de micofenolato de mofetila em relação à perda do enxerto e à morte de paciente foi estabelecida. Numericamente, os pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia e 3 g/dia apresentaram melhores resultados que os pacientes do grupo controle nos três estudos; pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia apresentaram melhores resultados que os que receberam 3 g/dia em dois dos três estudos. Em todos os grupos de tratamento, os pacientes que terminaram prematuramente o tratamento tiveram resultados piores em relação à perda do enxerto e à morte de pacientes com um ano.

**Estudos em transplante renal  
Incidência cumulativa de perda do enxerto e morte de pacientes em 12 meses**

<b>Estudo</b>	<b>micofenolato de mofetila 2 g/dia</b>	<b>micofenolato de mofetila 3 g/dia</b>	<b>Controle (Azatioprina ou Placebo)</b>
EUA	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Austrália	11,7%	11,0%	13,6%
Europa	8,5%	10,0%	11,5%

**Transplante cardíaco**

Um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, randomizado, comparativo e duplo-cego foi realizado em receptores primários de transplante cardíaco. Foram envolvidos 650 pacientes; 72 não receberam droga do estudo e 578 receberam.

Os pacientes receberam micofenolato de mofetila 1,5 g duas vezes ao dia (n = 289) ou azatioprina 1,5 a 3 mg/kg/dia (n = 289), em associação com ciclosporina A e corticosteroide como terapia imunossupressora de manutenção. Os dois parâmetros primários de

eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que, após o transplante, apresentaram pelo menos um episódio de rejeição comprovada por biópsia endomiocárdica, com comprometimento hemodinâmico ou foram retransplantados ou morreram nos primeiros seis meses, e (2) a proporção de pacientes que morreram ou foram retransplantados nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto por até seis meses e quanto à ocorrência de morte por um ano.

Rejeição: nenhuma diferença foi estabelecida entre micofenolato de mofetila e azatioprina em relação à rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico, como apresentado abaixo.

#### Rejeição em seis meses

Rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico*	Todos os pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	Micofenolato de mofetila N = 327	AZA N = 289	Micofenolato de mofetila N = 289
	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

\* Comprometimento hemodinâmico ocorreu quando os seguintes critérios foram encontrados: gradiente de pressão capilar pulmonar  $\geq 20$  mm ou um aumento de 25%; índice cardíaco  $< 2,0$  L/min/m<sup>2</sup> ou uma diminuição de 25%; fração de ejeção  $\leq 30\%$ ; saturação de oxigênio da artéria pulmonar  $\leq 60\%$  ou uma diminuição de 25%; presença de ritmo de galope com B3; restrição de fração  $\leq 20\%$  ou uma diminuição de 25%; necessidade de suporte inotrópico para controle das condições clínicas.

Sobrevida: nos pacientes envolvidos no estudo não houve diferença estatisticamente significativa em relação à morte e retransplante entre os pacientes randomizados do grupo micofenolato de mofetila e os do grupo azatioprina. Nos pacientes que receberam droga do estudo, o limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança da diferença entre morte e retransplante foi de 0,9 no primeiro ano, indicando que micofenolato de mofetila foi superior à azatioprina nesses pacientes, como apresentado abaixo.

#### Morte ou retransplante no primeiro ano

	Todos os pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	micofenolato de mofetila N = 327	AZA N = 289	micofenolato de mofetila N = 289
Morte ou retransplante	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Diferença ponderada entre tratamentos	2,6%		5,3%	
Limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança unicaudal	-2,5%		+0,9%	

#### Transplante hepático

Um estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, comparativo e duplo-cego em receptores primários de transplante hepático foi realizado em 16 centros nos EUA, em dois no Canadá, em quatro na Europa e em um na Austrália. O número total de pacientes envolvidos foi de 565, sendo que 564 receberam os medicamentos do estudo. Os pacientes receberam micofenolato de mofetila, 1 g, duas vezes ao dia IV, por 14 dias, seguido de micofenolato de mofetila, 1,5 g, duas vezes ao dia por via oral ou azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia IV, seguida por azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia por via oral, em associação com ciclosporina A e corticosteroide como terapia imunossupressora. Os dois parâmetros principais de eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que apresentaram, nos primeiros seis meses após o transplante, um ou mais episódios de rejeição tratada comprovada por biópsia ou morte/retransplante, e (2) a proporção de pacientes que apresentaram perda do enxerto (morte/retransplante) nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto e quanto à ocorrência de perda do enxerto (morte/retransplante) por um ano.

Resultados: em uma análise primária (intenção de tratamento), micofenolato de mofetila, em associação com ciclosporina A e corticosteroide, foi superior à azatioprina na prevenção da rejeição aguda ( $p = 0,025$ ) e equivalente à azatioprina em relação à sobrevida.

#### Rejeição em seis meses/ morte ou retransplante em um ano

	AZA N = 287	Micofenolato de mofetila N = 278
Rejeição tratada comprovada por biópsia em seis meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Morte ou retransplante em um ano	42 (14,6%)	41 (14,7%)

### Tratamento da rejeição refratária

Um estudo randomizado, aberto e comparativo de MMF 3 g/dia versus corticosteroide intravenoso foi realizado em 150 receptores de transplante renal com rejeição aguda e refratária do enxerto. O parâmetro principal foi a proporção de pacientes que permaneceram vivos e com enxerto funcionando após seis meses da entrada no estudo.

Resultados: a incidência de perda do enxerto foi inesperadamente pequena no grupo controle e a análise primária, baseada no teste da taxa de probabilidade sequencial, mostrou uma tendência de maior sobrevida do enxerto no grupo MMF ( $p = 0,081$ ). Uma análise secundária, usando o teste de Cochran-Mantel-Haenzel (não ajustado para o monitoramento sequencial), sugeriu uma redução de 45% na incidência de perda do enxerto ou morte no grupo MMF após seis meses da entrada no estudo ( $p = 0,062$ ).

#### Perda do enxerto ou morte em seis meses

	Corticoide IV N = 73	Micofenolato de mofetila N = 77
Perda do enxerto ou morte em seis meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

1. Sollinger H. W. for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60(3):225-232.
2. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-25
3. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61(7):1029-1037.
4. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; 61:722-729
5. Kobashigawa J. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66(4):507-515.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

O micofenolato de mofetila (MMF) é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (MPA). MPA é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e, portanto, inibe a via *de novo* da síntese do nucleotídeo guanosina sem incorporação ao DNA. O mecanismo pelo qual o MPA inibe a atividade enzimática da IMPDH parece estar relacionado à capacidade do MPA em mimetizar estruturalmente tanto o co-fator dinucleotídeo adenina nicotinamida, como uma molécula catalítica de água. Isso impede a oxidação do IMP a xantose-5'-monofosfato, que é um passo fundamental na síntese de novo do nucleotídeo guanosina. O MPA tem efeito citostático maior nos linfócitos que em outras células, pois os linfócitos T e B são extremamente dependentes, para a sua proliferação, da via de novo da síntese das purinas, ao passo que outras células podem utilizar vias alternativas.

#### Farmacocinética

A farmacocinética do MMF foi estudada em pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático. Em geral, o perfil farmacocinético do MPA é semelhante em pacientes de transplante renal e cardíaco. No período precoce do transplante hepático, pacientes que recebem uma dose de 1,5 g oral ou intravenosa de MMF tiveram níveis de MPA similares aos dos receptores de transplante renal que recebem 1 g oral ou intravenoso de MMF.

#### Absorção

Após a administração oral, micofenolato de mofetila sofre rápida e extensa absorção, sendo completamente metabolizado para MPA, seu metabólito ativo. A biodisponibilidade média de micofenolato de mofetila oral, baseada na AUC do MPA, está relacionada em 94% à de micofenolato de mofetila.

Micofenolato de mofetila pode ser mensurado, sistemicamente, durante a infusão intravenosa; entretanto, após a administração oral, micofenolato de mofetila está abaixo do limite de quantificação (0,4 mcg/mL).

No período de pós-transplante recente (< 40 dias), os pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático apresentaram redução média da AUC do MPA de aproximadamente 30% e redução da  $C_{máx}$  de aproximadamente 40% comparada ao período de pós-transplante tardio (3 - 6 meses). No índice de infusão recomendado para pacientes submetidos a transplante renal, os valores da AUC do MPA na fase pós-transplante imediata após administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa são comparáveis àqueles observados após administração oral. Em pacientes submetidos a transplante hepático, a administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa seguida pela administração de 1,5 g duas vezes ao dia por via oral, resultou em valores de AUC do MPA semelhantes àqueles encontrados nos pacientes submetidos a transplante renal que receberam 1g duas vezes ao dia de micofenolato de mofetila.

A alimentação não teve nenhum efeito sobre a extensão da absorção (AUC do MPA) de micofenolato de mofetila quando administrado na dose de 1,5 g duas vezes ao dia em pacientes submetidos a transplante renal. Porém, a  $C_{máx}$  do MPA diminuiu 40% na presença de alimento.

#### Distribuição

Como resultado da recirculação entero-hepática, normalmente observa-se aumento secundário na concentração plasmática do MPA em aproximadamente 6 - 12 horas após a administração da dose. A redução da área sob a curva (AUC) do MPA em aproximadamente 40% está associada à co-administração de colestiramina (4 g três vezes ao dia), indicando que existe interrupção da recirculação entero-hepática. O MPA, em concentrações clinicamente relevantes, apresenta-se ligado em 97% à albumina plasmática.

#### Metabolismo

O MPA é metabolizado principalmente pela glucoronil transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronídeo fenólico do MPA inativo (MPAG) *in vivo*, o MPAG é convertido novamente em MPA livre através da recirculação entero – hepática. Um acil-glucoronídeo menor (AcMPAG) também é formado. AcMPAG é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos colaterais do MMF (diarreia, leucopenia).

#### Eliminação

Uma porção desprezível da droga é excretada na forma de MPA (< 1% da dose) na urina. Micofenolato de mofetila marcado radioativamente, quando administrado por via oral, foi completamente recuperado, sendo 93% da dose recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (aproximadamente 87%) da dose administrada foi excretada na urina sob a forma de MPAG.

Em concentrações clínicas normais, o MPA e o MPAG não são removidos pela hemodiálise. No entanto, em concentrações altas do MPAG (> 100 mcg/mL), pequenas quantidades são removidas. Por interferirem na circulação entero-hepática da droga, os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, reduzem a AUC do MPA (vide item “Superdosagem”).

A disposição de MPA depende de vários transportadores. Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs) e proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 2 (MRP2) estão envolvidos na disposição do MPA; isoformas OATP, MRP2 e proteína resistente ao câncer da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar dos glucoronídeos. A proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 1 (MDR1) também é capaz de transportar MPA, mas a sua contribuição parece estar restrita ao processo de absorção. Nos rins, MPA e seus metabólitos interagem potencialmente com os transportadores de ânions orgânicos renais.

#### **Farmacocinética em situações clínicas especiais**

##### Pacientes com grave comprometimento renal

Em estudo de dose única (seis pacientes por grupo), a média das AUCs do MPA plasmático observada em indivíduos com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi de 28 - 75% maior em relação à observada em voluntários saudáveis normais ou indivíduos com menor grau de comprometimento renal. A AUC do MPAG em dose única foi de três a seis vezes maior em indivíduos com disfunção renal grave em relação aos indivíduos com disfunção renal moderada ou a indivíduos normais saudáveis, concordando com a eliminação renal conhecida do MPAG. Não se estudou o efeito de doses múltiplas de micofenolato de mofetila em pacientes com disfunção renal crônica grave.

##### Pacientes com retardo na função do enxerto renal

Nos pacientes com retardo da função do enxerto renal pós-transplante, a AUC<sub>0-12</sub> média do MPA foi comparável à observada em pacientes transplantados sem problemas da função do enxerto renal pós-transplante. Deve haver um aumento transitório da fração livre e da concentração plasmática do MPA em pacientes com retardo na função do enxerto. Ajuste na dose de micofenolato de mofetila não parece ser necessário (vide item “Posologia”). A AUC<sub>0-12</sub> média do MPAG plasmático foi de duas a três vezes maior que em pacientes sem retardo na função do enxerto renal pós-transplante.

Em pacientes com retardo primário na função do enxerto após o transplante renal, as concentrações plasmáticas do MPAG acumularam; acúmulo do MPA, se houve, foi muito pequeno.

##### Pacientes com comprometimento hepático

A farmacocinética do MPAG e do MPA não foi afetada, em termos relativos, por doença do parênquima hepático em voluntários com cirrose alcoólica tratados com micofenolato de mofetila oral ou intravenoso. Os efeitos da doença hepática sobre esses processos dependem, provavelmente, da doença específica. Todavia, a doença hepática com dano predominantemente biliar, como a cirrose biliar primária, pode apresentar efeito diferente.

##### Idosos (≥ 65 anos)

O comportamento de micofenolato de mofetila em idosos não foi avaliado formalmente.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Em modelos experimentais, micofenolato de mofetila não foi tumorigênico. A dose mais alta testada em estudos de carcinogenicidade em animais resultou em, aproximadamente, duas a três vezes a exposição sistêmica (AUC ou C<sub>máx</sub>) observada em pacientes de transplante renal na dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica (AUC ou C<sub>máx</sub>) observada em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Dois ensaios genotóxicos (ensaio de linfoma/timidina quinase em ratos e ensaio de aberração micronuclear em ratos) mostraram o potencial de micofenolato de mofetila de causar instabilidade cromossômica em doses com níveis altamente tóxicos. Outros testes genotóxicos (ensaio da mutação bacteriana, ensaio da conversão genética mitótica da levedura ou ensaio da aberração cromossômica das células ovarianas de hamster chinês) não mostraram atividade mutagênica.

Micofenolato de mofetila não apresentou efeito na fertilidade de ratos machos em doses orais de até 20 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a essa dose representa duas a três vezes a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Em estudos de reprodução e fertilidade em animais fêmeas, doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformação (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) na primeira geração de filhotes, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a essa dose foi aproximadamente 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco. Nenhum efeito na fertilidade ou nos parâmetros reprodutivos foi observado nas fêmeas com crias ou nas gerações subsequentes.

Em estudos teratogênicos em ratos e coelhos, reabsorção fetal e malformações ocorreram em ratos na dose de 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) e em coelhos na dose de 90 mg/kg/dia (incluindo anormalidades cardiovascular e renal, como ectopia de cordão e renal, e hérnia diafragmática e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a esses níveis é equivalente a cerca de menos de 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco (vide item “Gravidez e lactação”).

Os sistemas hematológico e linfático foram os primeiros a serem comprometidos em estudos toxicológicos realizados com micofenolato de mofetila em ratos, camundongos, cachorros e macacos. Esses efeitos ocorreram em níveis de exposição sistêmica que são menores que a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal. Efeitos gastrintestinais foram observados em cachorros em níveis de exposição sistêmica equivalentes ou menores que a exposição na dose recomendada. Efeitos gastrintestinal e

renal compatíveis com desidratação também foram observados em macacos com a dose mais elevada (níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou maiores que a exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica de micofenolato de mofetila parece ser compatível com os eventos adversos observados em estudos clínicos em humanos, que atualmente fornecem dados de segurança de maior relevância para os pacientes (vide item “Reações adversas”).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Foram observadas reações alérgicas a micofenolato de mofetila. Portanto, micofenolato de mofetila está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetila ou ao ácido micofenólico.

##### **Gestação e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Micofenolato de mofetila é contraindicado durante a gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico.**

**Micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos.**

**Micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres que estão amamentando.**

Antes do início do tratamento, pacientes do sexo feminino e masculino com potencial reprodutor devem estar cientes do risco aumentado da perda da gravidez e malformação congênita e devem ser aconselhados sobre a prevenção da gravidez e planejamento.

Antes do início da terapia com micofenolato de mofetila, mulheres em idade fértil devem ter dois testes de gravidez sanguíneo ou urinário negativos, com sensibilidade de pelo menos 25 mUI/mL. O segundo teste deve ser realizado de 8 a 10 dias após o primeiro teste e imediatamente antes do início do tratamento com micofenolato de mofetila. Testes de gravidez repetitivos devem ser realizados em visitas de acompanhamento. Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com o paciente. Os pacientes devem ser instruídos a consultar seu médico imediatamente em caso de gravidez.

Devido ao potencial mutagênico e teratogênico de micofenolato de mofetila, mulheres em idade fértil devem utilizar simultaneamente duas formas confiáveis de contracepção, incluindo no mínimo um método altamente efetivo antes do início da terapia com micofenolato de mofetila, durante a terapia e durante seis semanas após a descontinuação da terapia, a menos que a abstinência sexual tenha sido o método contraceptivo escolhido. É recomendado que homens sexualmente ativos utilizem preservativos durante o tratamento e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento. O uso de preservativos é aplicável tanto para homens reprodutivamente férteis quanto para homens vasectomizados, porque os riscos associados à transferência de fluido seminal também se aplicam a homens submetidos à vasectomia. Adicionalmente, é recomendável que parceiros sexuais de pacientes homens utilizem métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e por 90 dias após a última dose de micofenolato de mofetila.

No período de pós-comercialização foram relatadas malformações congênitas, incluindo malformações múltiplas em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossuppressores durante a gravidez. As seguintes malformações foram as mais frequentemente relatadas:

- Malformações faciais, como lábio leporino, fenda palatina, micrognatia e hipertelorismo das órbitas;
- Anormalidades dos ouvidos (por exemplo, formação anormal ou ausência do ouvido externo / médio) e olhos (por exemplo, coloboma, microftalmia);
- Malformações dos dedos (por exemplo, polidactilia, sindactilia, braquidactilia);
- Anormalidades cardíacas, tais como fibrilação ventricular e defeitos do septo;
- malformações esofágicas (por exemplo, atresia esofágica);
- malformações do sistema nervoso (tais como espinha bifida).

Na literatura médica, malformações em filhos de gestações expostas ao micofenolato de mofetila foram relatadas em 23 a 27% dos nascidos vivos. Como comparativo, o risco de malformações é estimado em aproximadamente 2% dos nascidos vivos na população geral e em aproximadamente 4 a 5% em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos tratados com imunossuppressores diferentes do micofenolato de mofetila.

Casos de abortos espontâneos foram relatados em pacientes expostos ao micofenolato de mofetila, principalmente no primeiro trimestre da gravidez (Vide item “Reações Adversas”). Na literatura médica, o risco relatado foi de 45 a 49% após a exposição micofenolato de mofetil, em comparação com uma taxa relatada entre 12 e 33% em pacientes transplantados de órgãos sólidos tratados com outros imunossuppressores.

Micofenolato de mofetila é contraindicado durante a amamentação devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes.

Estudos em ratos demonstraram que micofenolato de mofetila pode ser excretado pelo leite. Desconhece-se a eliminação de micofenolato de mofetila no leite humano.

**Não há contraindicação relativa às faixas etárias.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Neoplasias

De forma similar aos pacientes em uso de regimes imunossuppressores com combinações de drogas, os pacientes que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (vide item “Reações adversas”). O risco parece estar mais relacionado à intensidade e à duração da imunossupressão que ao uso de um agente específico.

Da mesma forma que pacientes com maior risco para câncer de pele, a exposição à luz solar e aos raios UV deverá ser limitada através do uso de roupa para proteção adequada e de filtros solares com alto fator de proteção.

##### Infecções

A supressão em excesso do sistema imunológico também pode aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepsis (vide item “Reações adversas”). Essas infecções incluem reativação viral latente, como a

reativação de hepatite B ou C ou infecções causadas pelo poliomavírus. Casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou C foram relatados em pacientes portadores tratados com imunossuppressores. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associados com o vírus JC, algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LEMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune. Em pacientes imunodeprimidos, a LEMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação do neurologista deve ser realizada, se clinicamente indicada.

Nefropatia associada com o vírus BK foi observada durante o uso de micofenolato de mofetila em pacientes que receberam transplante renal. Essa infecção pode estar associada com desfechos graves, às vezes levando a perda do enxerto renal. O monitoramento dos pacientes pode ajudar a detectar aqueles com risco para nefropatia associada ao vírus BK. A redução na imunossupressão deve ser considerada para pacientes que desenvolverem evidência de nefropatia associada ao vírus BK.

#### Sangue e sistema imunológico

Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila em associação com outros agentes imunossuppressores. O mecanismo de indução de APSV pelo micofenolato de mofetila é desconhecido; a contribuição relativa dos outros imunossuppressores e suas combinações em um esquema de imunossupressão também é desconhecida. Em alguns casos a APSV foi reversível com a redução da dose ou suspensão do uso de micofenolato de mofetila. Em pacientes transplantados, porém, a redução da imunossupressão pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado.

Medicamentos imunossuppressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Pacientes que recebem micofenolato de mofetila devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada, sangramento ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Pacientes em tratamento com micofenolato de mofetila devem realizar hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo e terceiro meses de tratamento e mensalmente ao longo do primeiro ano. Os pacientes que recebem micofenolato de mofetila devem ser monitorados para neutropenia. O desenvolvimento de neutropenia pode estar relacionado diretamente ao micofenolato de mofetila, a medicações concomitantes, a infecções virais ou à combinação dessas causas (vide item “Instruções especiais de dosagem”).

Caso ocorra neutropenia (número absoluto de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), a administração de micofenolato de mofetila deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida, e o paciente observado cuidadosamente (vide item “Instruções especiais de dosagem”).

Os pacientes devem ser alertados para o fato de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetila, as vacinas poderão ser menos eficazes e o uso de vacinas de vírus vivo atenuado deve ser evitado (vide item Interações medicamentosas). A vacinação contra gripe pode ser útil. Os médicos devem seguir as diretrizes locais quanto às instruções para vacinação contra gripe.

#### Gastrointestinal

O micofenolato de mofetila tem sido associado a aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração. O medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunções ativas graves do sistema digestivo.

Micofenolato de mofetila é um IMPDH (inibidor da inosina monofosfato desidrogenase). Portanto, deve ser evitado em pacientes com deficiências hereditárias raras de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase (HGPRT), como as síndromes de Lesch-Nyhan ou Kelley-Seemiller.

#### Interações

Precaução ao se mudar de terapias combinadas que incluem imunossuppressores que interferem na recirculação enterohepática do MPA, como por exemplo, ciclosporina, para outros que não exercem esse efeito, como sirolimus, belatacept, ou vice-versa, pois isso pode resultar em mudanças na exposição ao MPA. Medicamentos de outras classes que interferem no ciclo entero-hepático do MPA (por exemplo, colestiramina) devem ser usados com precaução devido ao seu potencial de redução dos níveis plasmáticos e eficácia de micofenolato de mofetila.

Não se recomenda a administração concomitante de micofenolato de mofetila com azatioprina, uma vez que ambos possuem o potencial de causar supressão da medula óssea e a referida administração concomitante não foi estudada.

#### **Populações Especiais**

##### Uso em idosos ( $\geq 65$ anos)

Os pacientes idosos podem ter maior risco de eventos adversos, como certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item “Reações adversas”).

##### Uso na gravidez

Micofenolato de mofetila é contraindicado na gravidez e durante a amamentação (vide item “Contraindicações”).

##### Uso em crianças (idade $\leq 18$ anos)

Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.

##### Uso em pacientes com insuficiência renal grave



A administração de doses maiores que 1 g, duas vezes ao dia, para pacientes transplantados renais com disfunção renal crônica grave, deve ser evitada (vide itens “Farmacocinética” e “Posologia”).

Não se recomenda ajuste da dose em pacientes com retardo na função do enxerto renal pós-transplante, mas esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens “Farmacocinética” e “Posologia”). Não há dados disponíveis para pacientes com transplante hepático ou cardíaco, com disfunção renal grave.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de micofenolato de mofetila sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que micofenolato de mofetila possa causar doping.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Aciclovir:** concentrações plasmáticas maiores de aciclovir e MPAG foram observadas quando micofenolato de mofetila foi administrado com aciclovir em comparação com a administração de cada droga isoladamente. Devido ao aumento da concentração plasmática de MPAG na presença de disfunção renal, como ocorre com o aciclovir, pode ocorrer competição entre o micofenolato de mofetila e o aciclovir ou suas pró-drogas como o valganciclovir pela secreção tubular e isso pode aumentar as concentrações de ambas as drogas.

**Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs):** exposição diminuída de ácido micofenólico (MPA) foi observada quando antiácidos, como hidróxidos de alumínio e magnésio, e IBPs, incluindo omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com micofenolato de mofetila. Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as taxas de rejeição de transplante ou as taxas de perda do enxerto entre pacientes de micofenolato de mofetila que utilizaram IBPs versus pacientes de micofenolato de mofetila que não utilizaram IBPs. Esses dados suportam a extrapolação dessa observação para todos os antiácidos, pois a redução à exposição é consideravelmente menor quando micofenolato de mofetila foi coadministrado com hidróxidos de alumínio e magnésio em relação à coadministração com IBPs.

**Colestiramina:** após administração de 1,5 g de micofenolato de mofetila em indivíduos saudáveis pré-tratados com colestiramina 4 g, três vezes ao dia durante quatro dias, houve redução de 40% na AUC do MPA. Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de drogas que interfiram na circulação entero-hepática (vide item “Advertências e Precauções”).

**Ciclosporina A:** a farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada por micofenolato de mofetila. Entretanto, CsA interfere na circulação entero-hepática do MPA, resultando em reduções de 30% a 50% na exposição do MPA em pacientes transplantados renais tratados com micofenolato de mofetila e CsA, se comparado com pacientes que receberam sirolimo ou belatacept e doses semelhantes de micofenolato de mofetila. Inversamente, mudanças na exposição de MPA devem ser esperadas quando há substituição do uso de CsA para um dos imunossupressores que não interferem na circulação entero-hepática do MPA.

**Telmisartana:** A administração concomitante de telmisartana e micofenolato de mofetila resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% nas concentrações de ácido micofenólico (MPA). Telmisartan altera a eliminação do MPA por aumentar a expressão de PPAR gama (receptor gama ativador da proliferação de peroxissoma), que por sua vez resulta no aumento da expressão e da atividade de UGT1A9. Ao comparar as taxas de rejeição do transplante, as taxas de perda do enxerto ou perfis de eventos adversos entre os pacientes de micofenolato de mofetila com e sem uso concomitante de telmisartana, não foram observadas consequências clínicas da interação medicamentosa farmacocinética.

**Ganciclovir:** baseado nos resultados de um estudo com administração de dose única, nas doses recomendadas de micofenolato de mofetila oral e ganciclovir intravenoso e nos efeitos conhecidos da deterioração renal sobre a farmacocinética do MMF e do ganciclovir, prevê-se que a co-administração desses agentes (que competem pelos mecanismos de secreção tubular renal) resultará em aumento na concentração do MPAG e do ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do MPA é prevista, não sendo necessário o ajuste da dose do MMF. Pacientes com deterioração renal nos quais o MMF e o ganciclovir ou suas pró-drogas, como o valganciclovir, são co-administrados, devem ser monitorados cuidadosamente.

**Contraceptivos orais:** Um estudo de coadministração de micofenolato de mofetila (1 g duas vezes ao dia) e contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol (0,02 - 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodene (0,05 - 0,10 mg) envolvendo 18 mulheres com psoríase e conduzido por mais de três ciclos menstruais não mostrou influência clínica relevante de micofenolato de mofetila nos níveis séricos da progesterona, do LH e do FSH, não indicando, portanto, influência de micofenolato de mofetila no efeito supressor da ovulação dos contraceptivos orais. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada em um nível clinicamente relevante pela co-administração de micofenolato de mofetila (vide item “Gravidez e lactação”).

**Rifampicina:** após correção da dose, uma diminuição em 70% da exposição de MPA (AUC<sub>0-12h</sub>) foi observada com administração concomitante de rifampicina em um único paciente transplantado de coração e pulmão. Portanto, recomenda-se controlar os níveis de exposição de MPA e ajustar as doses de micofenolato de mofetila para manter a eficácia clínica quando as drogas são administradas concomitantemente.

**Tacrolimo:** não foi observado efeito na AUC ou C<sub>máx</sub> do MPA em pacientes transplantados hepáticos, ao administrar tacrolimo concomitantemente com micofenolato de mofetila. Observou-se resultado similar em um estudo recente, em pacientes transplantados renais.

Em pacientes transplantados renais, mostrou-se que a concentração do tacrolimo parece não ser alterada pelo micofenolato de mofetila. Entretanto, em pacientes transplantados hepáticos estáveis, observou-se aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolimo, quando foram administradas doses múltiplas de micofenolato de mofetila (1,5 g duas vezes ao dia) para pacientes recebendo tacrolimo.

Antibióticos eliminadores de bactérias intestinais produtoras de b-glucuronidase (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolona, e antibióticos penicilínicos) podem interferir na recirculação entero-hepática, o que acarreta na redução da exposição sistêmica de MPA.

Informações a cerca dos seguintes antibióticos estão disponíveis:

**Ciprofloxacina e amoxicilina associada ao ácido clavulânico:** reduções de 54% nas concentrações pré-tomada (vale) de MPA foram relatadas em pacientes transplantados renais nos dias imediatamente após o início da ciprofloxacina oral ou amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Os efeitos tendem a diminuir com o uso continuado do antibiótico e a cessar após a descontinuação. A alteração no nível de pré-dose pode não representar exatamente as alterações na exposição global ao MPA, portanto, a relevância clínica dessas observações é incerta.

**Norfloxacino e metronidazol:** norfloxacino em combinação com metronidazol diminuiu a AUC<sub>0-48</sub> do MPA em 30%, após dose única de micofenolato de mofetila. Esse efeito sobre a exposição sistêmica de MPA não ocorreu com qualquer um destes antibióticos quando foram administradas separadamente.

**Trimetoprima/ sulfametoxazol:** Não foi observado efeito sobre a exposição sistêmica do MPA (AUC, C<sub>max</sub>) com a combinação trimetoprima / sulfametoxazol.

**Outras interações:** coadministração de probenecida com micofenolato de mofetila em macacos aumenta, em três vezes, a AUC plasmática do MPAG. Portanto, outras drogas que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e aumentar a concentração plasmática de ambas.

A administração concomitante de sevelamer e micofenolato de mofetila, em pacientes adultos, diminuiu a C<sub>max</sub> e a AUC<sub>0-12</sub> do MPA em aproximadamente 30% e 25%, respectivamente. Esses dados sugerem que o sevelamer e outros ligantes de fosfato livres de cálcio devem ser administrados, preferencialmente, duas horas após a tomada de micofenolato de mofetila, para minimizar o impacto na absorção do MPA.

**Vacinas de vírus vivos:** vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes com alteração da resposta imune. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (vide item “Precauções”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetila deve ser mantido em sua embalagem original. Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e protegidos da luz.

### Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspecto físico e características organolépticas

Micofenolato de mofetila 500mg apresenta-se na forma de comprimido revestido violeta claro, oblongo, sulcado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Manuseio e aplicação

Micofenolato de mofetila comprimidos deve ser ingerido com um pouco de água.

Como micofenolato de mofetila mostrou ter efeito teratogênico em ratos e coelhos (vide item Gravidez e lactação), seus comprimidos não devem ser triturados. Evitar inalação ou contato direto com a pele ou mucosa. Em caso de contato de micofenolato de mofetila com a pele ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

### Via de administração

Micofenolato de mofetila comprimidos deve ser administrado por via oral.

### Posologia

Micofenolato de mofetila deve ser administrado todos os dias. É importante manter a rotina de uso de micofenolato de mofetila para garantir que o órgão transplantado continue funcionando adequadamente.

#### Dosagem padrão para profilaxia da rejeição renal

A dose de 1,0 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 2 g) é recomendada em pacientes de transplante renal.

Apesar de a dose de 1,5 g duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) ter sido usada em estudos clínicos e ter se mostrado efetiva e segura, não mostrou vantagem em termos de eficácia para pacientes de transplante renal. Pacientes recebendo 2g/dia de micofenolato de mofetila demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de micofenolato de mofetila.

#### Dosagem padrão para profilaxia da rejeição cardíaca

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante cardíaco.

#### Dosagem padrão para profilaxia da rejeição hepática

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante hepático.

#### Dosagem para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária renal

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária.

Administração oral (vide itens “Bioequivalência” e “Farmacocinética”)

A dose inicial de micofenolato de mofetila deve ser administrada o mais breve possível após o transplante renal, cardíaco ou hepático.

#### **Instruções especiais de dosagem**

Pacientes com neutropenia

Em caso de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), o tratamento com micofenolato de mofetila deve ser interrompido ou a dose reduzida (vide item “Advertências e Precauções”).

#### Disfunção renal grave

Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular  $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), fora do período imediatamente após o transplante ou após o tratamento da rejeição aguda ou refratária, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas (vide item “Precauções”).

Não existem dados disponíveis para pacientes com disfunção renal grave que receberam transplante cardíaco ou hepático.

#### Pacientes com retardo da função do enxerto pós-transplante

Não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam retardo na função do enxerto após a cirurgia do transplante (vide item “Farmacocinética”).

#### Disfunção hepática grave

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes de transplante renal com doença grave no parênquima hepático (vide item “Farmacocinética”). Não existem dados disponíveis sobre pacientes que receberam transplante cardíaco com doença grave do parênquima hepático.

#### Idosos (> 65 anos)

A dose recomendada de 1 g duas vezes ao dia a pacientes que receberam transplante renal e 1,5 g duas vezes ao dia a pacientes submetidos a transplante cardíaco ou hepático é apropriada para pacientes idosos (vide item “Precauções”).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O perfil de eventos adversos associados ao uso de drogas imunossupressoras é normalmente difícil de ser estabelecido, devido à própria doença de base e à utilização concomitante de vários medicamentos.

#### **Experiência de estudos clínicos**

Os principais eventos adversos relacionados ao uso de micofenolato de mofetila na prevenção da rejeição do transplante renal, cardíaco e hepático, em associação com ciclosporina A e corticosteroides, incluem diarreia, leucopenia, sepse, vômitos, e existe uma evidência de maior frequência de certos tipos de infecção, como por exemplo infecções oportunistas (vide item “Advertências e precauções”).

O perfil de segurança de micofenolato de mofetila em pacientes tratados para rejeição refratária em transplante renal foi semelhante àquele observado em três estudos controlados para prevenção de rejeição com doses de 3 g por dia. Diarreia e leucopenia, náuseas, dor abdominal, sepse, náuseas e vômitos e dispepsia foram os eventos adversos relatados com maior frequência pelos pacientes recebendo micofenolato de mofetila em comparação com pacientes recebendo corticosteroide intravenoso.

#### **Neoplasias**

Da mesma forma que os pacientes que recebem regimes imunossupressores com combinação de drogas, os pacientes tratados com micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outras neoplasias, particularmente de pele (vide item “Advertências e precauções”).

Doença linfoproliferativa ou linfoma ocorreu em 0,4% a 1% dos pacientes que receberam micofenolato de mofetila (2 g ou 3 g ao dia), em associação com outros imunossupressores, em estudos clínicos controlados em receptores de transplante renal, cardíaco e hepático, acompanhados por pelo menos um ano. Os carcinomas de pele não-melanoma ocorreram em 1,6% a 3,2% dos pacientes; outros tipos de neoplasias ocorreram em 0,7% a 2,1% dos pacientes. Dados de segurança de três anos em pacientes de transplante renal e cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de neoplasias, comparados com os dados de um ano. Pacientes receptores de transplante hepático foram acompanhados por pelo menos um ano, mas por menos que três anos.

Em estudos clínicos controlados para o tratamento da rejeição refratária em transplante renal, a taxa de linfomas foi de 3,9% em um seguimento médio de 42 meses.

#### **Infecções oportunistas**

Todos os pacientes transplantados têm maior risco de desenvolver infecções oportunistas. O risco aumenta com a intensidade da imunossupressão (vide item “Advertências e precauções”). As infecções oportunistas mais comuns em pacientes em uso de micofenolato de mofetila (2 g ou 3 g ao dia) com outros imunossupressores, em estudos clínicos controlados em receptores de transplante renal, cardíaco e hepático, acompanhados por pelo menos um ano foram candidíase mucocutânea, síndrome/viremia por CMV e herpes simples. A proporção de pacientes com síndrome/viremia por CMV foi de 13,5%.

**Pacientes idosos (≥ 65 anos)**

Pacientes idosos, particularmente aqueles que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor, podem ter maior risco de certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item “Precauções”).

**Perfil de segurança do micofenolato de mofetila na administração oral**

Eventos adversos relatados ≥ 10% e em 3 a < 10% dos pacientes adultos tratados com micofenolato de mofetila em estudos controlados para prevenção da rejeição em transplante renal (três estudos, com dados de 2 g e 3 g), em um estudo controlado para transplante cardíaco, e em um estudo controlado para transplante hepático estão descritos na tabela a seguir.

**Eventos adversos relatados em ≥ 10% e em 3 a < 10% dos pacientes adultos tratados com micofenolato de mofetila associado com ciclosporina A e corticosteroides em estudos clínicos.**

	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***
<b>Corpo como um todo</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Astenia, febre, cefaleia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Astenia, febre, cefaleia, calafrios, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Ascite, astenia, calafrios, aumento abdominal, febre, cefaleia, hérnia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema, peritonite e sepse
Comum (3 a < 10%)	Cistos (incluindo linfocele e hidrocele), aumento abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hérnia, mal-estar e dor pélvica	Celulite, cistos (incluindo linfocele e hidrocele), aumento abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hérnia, mal-estar, dor pélvica, dor no pescoço e palidez	Abscesso, celulite, cistos (incluindo linfocele e hidrocele), síndrome gripal, hemorragia, mal-estar e dor no pescoço
<b>Sangue e linfáticos</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), leucopenia, leucocitose e trombocitopenia	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), equimose, leucopenia, leucocitose e trombocitopenia	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), leucopenia, leucocitose e trombocitopenia
Comum (3 a < 10%)	Equimose e policitemia	Petéquias, aumento do tempo de protrombina e aumento do tempo de tromboplastina	Equimose, pancitopenia e aumento do tempo de protrombina
<b>Urogenital</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Hematúria, necrose tubular e infecção do trato urinário	Função renal anormal (diminuição da função renal, elevação da creatinina sérica), oligúria e infecção do trato urinário	Função renal anormal (diminuição da função renal, elevação da creatinina sérica), oligúria e infecção do trato urinário
Comum (3 a < 10%)	Albuminúria, disúria, hidronefrose, impotência, pielonefrite e poliúria	Disúria, hematúria, impotência, noctúria, insuficiência renal, poliúria, incontinência urinária e retenção urinária	Insuficiência renal aguda, disúria, hematúria, insuficiência renal, edema escrotal, poliúria e incontinência urinária
<b>Cardiovascular</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Hipertensão	Arritmia, bradicardia, hipotensão, hipertensão, insuficiência cardíaca e derrame pericárdico	Hipertensão, hipotensão e taquicardia
Comum (3 a < 10%)	Angina <i>pectoris</i> , fibrilação atrial, hipotensão, hipotensão postural, taquicardia, trombose e vasodilatação	Angina <i>pectoris</i> , arritmias (incluindo extra-sístoles ventriculares e supraventriculares, <i>flutter</i> atrial, taquicardia ventricular e supraventricular), fibrilação atrial, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão postural, hipertensão pulmonar, síncope, vasoespasmos e aumento da pressão venosa	Trombose arterial, fibrilação atrial, arritmia, bradicardia, vasodilatação e síncope
<b>Metabólico nutricional</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalemia e hipofosfatemia	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento de: bilirrubinas, ureia, creatinina, enzimas DHL, TGO e TGP.	Aumento de: bilirrubinas, ureia, creatinina. Cicatrização, anormal, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalcemia,

		Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia e ganho de peso	hipocalemia, hipoglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipoproteinemia
Comum (3 a < 10%)	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de creatinina, aumento de enzimas (γGT, DHL, TGO e TGP), hipercolesterolemia, hipercalemia, hiperlipidemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperuricemia e ganho de peso	Cicatrização anormal, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglicemia, hipoproteinemia, hipofosfatemia, hipovolemia, hipóxia, acidose respiratória, sede, perda de peso, desidratação e gota	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de enzimas (TGO e TGP), hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperfosfatemia, hipervolemia, hiponatremia, hipóxia, hipovolemia, perda ou ganho de peso
<b>Gastrointestinal</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Obstipação, diarreia, dispepsia, candidíase oral, náusea e vômitos	Obstipação, diarreia, dispepsia, flatulência, candidíase oral, náusea e vômitos	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, colangite, obstipação, icterícia colestática, diarreia, dispepsia, flatulência, hepatite, náusea e vômitos e candidíase oral
Comum (3 a < 10%)	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, flatulência, gastroenterite, hemorragia gastrointestinal, monilíase gastrointestinal, gengivite, hiperplasia gengival, hepatite, íleo paralítico, esofagite e estomatite	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, disfagia, gastroenterite, gengivite, hiperplasia gengival, icterícia, melena, esofagite e estomatite	Disfagia, gastrite, hemorragia gastrointestinal, íleo paralítico, icterícia, melena, ulceração na boca, esofagite, doenças do reto e úlcera gástrica

	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante dos rins (n = 991)*	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante do coração (n = 289)**	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante do fígado (n = 277)***
<b>Respiratório</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Tosse, dispneia, faringite, pneumonia e bronquite	Asma, tosse, dispneia, faringite, pneumonia, rinite, sinusite e derrame pleural	Atelectasia, tosse, dispneia, faringite, derrame pleural, pneumonia e sinusite
Comum (3 a < 10%)	Asma, derrame pleural, edema pulmonar, rinite e sinusite	Apneia, atelectasia, bronquite, epistaxe, hemoptise, soluço, neoplasma, pneumotórax, edema pulmonar, aumento da expectoração e alteração da voz	Asma, bronquite, epistaxe, hiperventilação, pneumotórax, edema pulmonar, candidíase respiratória e rinite
<b>Pele e anexos</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Acne e herpes simples	Acne, herpes simples, herpes zoster e erupção cutânea	Prurido, erupção cutânea e sudorese
Comum (3 a < 10%)	Alopecia, neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica, herpes zoster, hirsutismo, prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele (incluindo queratite actínica), sudorese, úlcera cutânea e erupção cutânea	Neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica, hemorragia, prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele, sudorese e úlcera cutânea	Acne, dermatite fúngica, hemorragia, herpes simples, herpes zoster, hirsutismo, neoplasia cutânea benigna, úlcera cutânea e erupções cutâneas vesículo-bolhosas
<b>Sistema nervoso</b>			
Muito comum (≥ 10%)	Vertigem, insônia e tremores	Ansiedade, agitação, confusão, depressão, vertigem, hipertonia, insônia, parestesia, sonolência e tremores	Ansiedade, confusão, depressão, vertigem, insônia, parestesia e tremores

Comum (3 a < 10%)	Ansiedade, depressão, hipertonia, parestesia e sonolência	Convulsão, labilidade emocional, alucinações, neuropatia, pensamentos anormais e vertigem	Agitação, convulsão, delírio, boca seca, hipertonia, hiperestesia, neuropatia, psicose, sonolência e pensamentos anormais
<b>Músculo-esquelético</b>			
Muito comum (≥ 10%)	-	Cãimbras em membros inferiores, mialgia e miastenia	-
Comum (3 a < 10%)	Artralgia, câimbras em membros inferiores, mialgia e miastenia	Artralgia	Artralgia, câimbras em membros inferiores, mialgia, miastenia e osteoporose
<b>Sentidos especiais</b>			
Muito comum (≥ 10%)	-	Ambliopia	-
Comum (3 a < 10%)	Ambliopia, catarata e conjuntivite	Visão anormal, conjuntivite, surdez, otalgia, hemorragia ocular e zumbido	Visão anormal, ambliopia, conjuntivite e surdez
<b>Endócrino</b>			
Muito comum (≥ 10%)	-	-	-
Comum (3 a < 10%)	Diabetes <i>mellitus</i> e doenças da paratireóide (elevação dos níveis de PTH)	Diabetes <i>mellitus</i> , síndrome de Cushing e hipotireoidismo	Diabetes <i>mellitus</i>

\*(total n = 1.483) \*\* (total n = 578) \*\*\* (total n = 564)

Nos três estudos controlados para prevenção da rejeição em transplante renal, os pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2g/dia apresentaram um perfil de segurança melhor que os que receberam 3 g/dia.

#### **Experiência pós-comercialização**

**Infecções:** Infecções com risco de morte, como meningite e endocardite infecciosa, foram relatadas ocasionalmente, existindo evidência de maior frequência de determinados tipos de infecções, como tuberculose e infecção por micobactérias atípicas.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LEMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune.

Nefropatia associada ao vírus BK foi observada em pacientes tratados com micofenolato de mofetila. Essa infecção pode estar associada com graves desfechos, às vezes levando a perda do enxerto renal.

**Sangue e Sistema Imunológico:** Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) e hipogamaglobulinemia foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila em associação com outros agentes imunossupressores.

**Doenças congênitas:** têm sido relatadas malformações congênitas em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez.

**Gravidez, puerpério e condições perinatais:** Casos de abortos espontâneos foram relatados em pacientes expostas ao micofenolato de mofetila, principalmente no primeiro trimestre da gravidez (Vide item “Contraindicações”).

**Gastrointestinal:** colite (causada algumas vezes por citomegalovírus), pancreatite, casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais.

Outras reações adversas durante a experiência pós-marketing com micofenolato de mofetila são semelhantes àquelas observadas nos estudos controlados de transplante renal, cardíaco e hepático.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Foram recebidos relatos de superdose com micofenolato de mofetila de estudos clínicos e durante o período pós-marketing. Em muitos desses casos não foram relatados eventos adversos. Os eventos adversos relatados nos casos de superdose estão incluídos no perfil de segurança já conhecido da droga.

Espera-se que uma superdose de micofenolato de mofetila resulte, possivelmente, em uma supressão acentuada do sistema imune e em um aumento da susceptibilidade a infecções e à supressão da medula óssea. Caso haja desenvolvimento de neutropenia, deve-se interromper a terapia com micofenolato de mofetila ou reduzir a dose (vide item “Advertências e precauções”).

O MPA não pode ser removido por hemodiálise. Entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas (>100 mcg/mL), pequenas porções do MPAG são removidas. Os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, podem remover o MPA, aumentando a excreção da droga (vide item “Farmacocinética”).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III) DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.0235.0865

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF-SP nº 19.710

**EMS S/A**

Rod. Jornalista F. A. Proenca, km 08

Bairro Chacara Assay - CEP 13186-901 - Hortolandia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **SAC 0800-191914**  
[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
02/10/2014	0818940/14-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico	VP/VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
03/12/2014	1084229/14-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar este medicamento?;	VP	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?;		
							- Quais os males que esse medicamento pode me causar?.		
							- Características Farmacológicas;	VPS	
							- Contraindicações;		
							- Advertências e Precauções;		
							- Reações Adversas;		
							- Interações Medicamentosas;		
							- Posologia e modo de usar.		
01/07/2015	0579056/15-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60 (Embalagem



								- Características farmacológicas	Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)	
06/10/2015	0888764/15-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A		- Alterações conforme atualização do medicamento de referência	VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
12/01/2016	N/A	10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A		- Alterações conforme atualização do medicamento de referência	VP/VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)

\*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde