

Mofilen®
micofenolato de mofetila

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos 500 mg

Mofilen®
micofenolato de mofetila**USO ORAL**
USO ADULTO**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos

Caixas com 50 comprimidos revestidos contendo 500 mg de micofenolato de mofetila.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Mofilen® contém 500 mg de micofenolato de mofetila.

(excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, povidona K-90, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio, macrogol 400, laca de índigo carmim e óxido de ferro vermelho.)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Mofilen® 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. Mofilen® 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. Mofilen® comprimidos está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. Mofilen® 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 órgãosAdultos

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 renalAdultos

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)

Estudo americano* (N = 499 pacientes)	Micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 167 pacientes)	Micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 166 pacientes)	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/dia (n = 166 pacientes)
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

Estudo europeu/canadense/australiano* (N = 503 pacientes)	Micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 173 pacientes)	Micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 164 pacientes)	Azatioprina 100 a 150 mg/dia (n = 166 pacientes)
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

Estudo Europeu* (N = 491 pacientes)	Micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 165 pacientes)	Micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
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 paciente em 12 meses

Estudo	Micofenolato de Mofetila 2 g/dia	Micofenolato de Mofetila 3 g/dia	Controle (Azatioprina ou Placebo)
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

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

* Comprometimento hemodinâmico ocorreu quando os seguintes critérios foram encontrados: gradiente de pressão capilar pulmonar ≥ 20 mm ou um aumento de 25%; índice cardíaco $< 2,0$ L/min/m² 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 funcionante 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 com seis meses

	Corticóide 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 of 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 IV. 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_{\max} de aproximadamente 40% comparada ao período de pós-transplante tardio (3 - 6 meses). Isso se refere à farmacocinética não linear do MPA. 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 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_{\max} do MPA diminuiu 40% na presença de alimento.

Equivalência de formas farmacêuticas orais

A bioequivalência de micofenolato de mofetila foi avaliada. Dois comprimidos de 500 mg mostraram-se equivalentes a quatro cápsulas de 250 mg.

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. Esse valor é dependente da função renal, as alterações na ligação da albumina após o início da terapia podem explicar a farmacocinética não linear do MPA.

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 (ver item 10. "SUPERDOSE"). 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

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 m²) 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 AUC₀₋₁₂ 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 Mofilen® não parece ser necessário (ver item 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). A AUC₀₋₁₂ 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.

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.

População geriátrica (≥ 65 anos)

O comportamento farmacocinético de micofenolato de mofetila na população geriátrica não foi avaliado formalmente.

Dados de segurança não clínicos

Os sistemas hematopoiético 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 equivalentes ou 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 (ver item 9. "REAÇÕES ADVERSAS").

Carcinogenicidade

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 $C_{\text{máx}}$) observada em pacientes de transplante renal na dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica (AUC ou $C_{\text{máx}}$) observada em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia.

Genotoxicidade

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.

Comprometimento da fertilidade

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.

Toxicidade reprodutiva

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 (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Foram observadas reações alérgicas a micofenolato de mofetila. Portanto, Mofilen® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida 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.

Mofilen® é contraindicado durante a gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico. (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" em "Gravidez").

Mofilen® é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos. (ver itens 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Potencial reprodutivo feminino e masculino" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Contracepção").

Mofilen® é contraindicado para mulheres que estão amamentando (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação").

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neoplasias

De forma similar aos pacientes em uso de regimes imunossupressores com combinações de drogas, os pacientes que recebem Mofilen® como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (ver item 9. "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 sepse (ver item 9. “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 Mofilen® 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 Mofilen® 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 Mofilen® devem ser monitorados para neutropenia. O desenvolvimento de neutropenia pode estar relacionado diretamente ao Mofilen®, a medicações concomitantes, a infecções virais ou à combinação dessas causas (ver item 8. “POSOLOGIA E MODO DE USAR - Instruções especiais de dosagem”). Caso ocorra neutropenia (número absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), a administração de Mofilen® deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida, e o paciente observado cuidadosamente (ver item 8. “POSOLOGIA E MODO DE USAR - Instruções especiais de dosagem”).

Doação de sangue

Pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por, pelo menos, 6 semanas após a descontinuação do uso de Mofilen®.

Vacinação

Os pacientes devem ser alertados para o fato de que, durante o tratamento com Mofilen®, as vacinas poderão ser menos eficazes e o uso de vacinas de vírus vivo atenuado deve ser evitado (ver item 6. “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). A vacinação contra gripe pode ser útil. Os médicos devem seguir as diretrizes locais quanto às instruções para vacinação contra gripe.

Gaстрintestinal

Micofenolato de mofetila tem sido associado a aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrintestinal, 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 Seegmiller.

Interações

Precaução ao se mudar de terapias combinadas que incluem imunossuppressores que interferem na recirculação entero-hepática 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 (ver item 6. “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

O monitoramento da terapia com o medicamento pode ser apropriado para garantir imunossupressão adequada em pacientes com alto risco imunológico (por exemplo: risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento de interação).

Medicamentos que interferem no ciclo entero-hepático do MPA (por exemplo, colestiramina, sevelâmer, antibióticos) devem ser usados com precaução devido ao seu potencial de redução dos níveis plasmáticos e eficácia de Mofilen®.

Sevelâmer e outros ligantes de fosfato livres de cálcio devem ser administrados 2 horas após a ingestão de Mofilen®, para minimizar o impacto na absorção do MPA.

Não se recomenda a administração concomitante de Mofilen® 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

Potencial reprodutivo feminino e masculino

Fertilidade: Mofilen® é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos (ver item 4.“CONTRAINDICAÇÕES”). Malformações (incluindo anoftalmia, agnata e hidrocefalia) ocorreram na primeira geração de descendentes de ratas tratadas com doses orais de micofenolato de mofetila em ausência de toxicidade materna (ver item 3.“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança não clínicos”). Nenhum efeito foi observado na fertilidade em ratos tratados com micofenolato de mofetila.

Teste de gravidez: Antes do início da terapia com Mofilen®, mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez sanguíneo ou urinário negativo, com sensibilidade de pelo menos 25 mUI/mL. Um segundo teste deve ser realizado de 8 a 10 dias depois. 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.

Contraceção

Mulheres

Mofilen® é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos (ver item 4.“CONTRAINDICAÇÕES”).

Antes do início do tratamento, pacientes do sexo feminino com potencial reprodutor devem estar cientes do risco aumentado da perda da gravidez e malformações congênitas e devem ser aconselhados sobre a prevenção da gravidez e planejamento. Mulheres em idade fértil devem utilizar simultaneamente duas formas confiáveis de contraceção, no mínimo uma que deve ser altamente efetiva antes do início da terapia com Mofilen®, durante a terapia e durante seis semanas após a descontinuação da terapia, a menos que a abstinência sexual tenha sido o método contraceptivo escolhido.

Homens

Evidência clínica limitada está disponível sobre exposição paterna ao micofenolato de mofetila. Essa evidência não indica um aumento do risco de malformações ou aborto espontâneo após exposição paterna ao micofenolato de mofetila. Evidências não-clínicas mostram que a dose de micofenolato de mofetila que pode ser transferida via fluido seminal para parceira potencialmente grávida é 30 vezes menor que a concentração sem efeitos teratogênicos em animais, e 200 vezes menor do que a menor concentração teratogênica em animais. Portanto, o risco de danos por meio de fluido seminal é considerado insignificante. Porém, efeitos genotóxicos foram observados em estudos com animais com exposições que excedem a exposição terapêutica humana em aproximadamente 2,5 vezes. Assim, o risco de efeitos genotóxicos em células espermáticas não pode ser completamente excluído. Na ausência de dados suficientes para excluir o risco de danos ao feto concebido durante ou diretamente após o tratamento do pai, as seguintes medidas de precaução são recomendadas: que pacientes do sexo masculino sexualmente ativos e/ou suas parceiras utilizem contraceptivos efetivos durante o tratamento do paciente do sexo masculino e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento.

Gravidez

Mofilen® é contraindicado na gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico (ver item 4.“CONTRAINDICAÇÕES”). Micofenolato de mofetila é um teratôgeno humano, aumentando o risco de abortos espontâneos (principalmente no primeiro trimestre da gravidez) e malformações congênitas no caso de exposição materna durante a gravidez (ver item 9.“REAÇÕES ADVERSAS”). Na literatura médica, o risco de abortos espontâneos 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. Em literatura publicada, malformações congênitas (incluindo malformações múltiplas em recém-nascidos) foram relatadas em 23 a 27% dos nascidos vivos em gravidezes expostas ao micofenolato de mofetila. 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.

As seguintes malformações foram mais frequentemente relatadas no período de pós-comercialização em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossuppressores durante a gravidez:

- 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 defeitos dos septos atrial e ventricular;
- Malformações esofágicas (por exemplo, atresia esofágica);
- Malformações do sistema nervoso (tais como espinha bífida).

Esses achados foram consistentes com estudos teratológicos realizados em ratos e coelhos em que reabsorção fetal e malformações ocorreram na ausência de toxicidade materna (ver item 3. "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança não clínicos").

Trabalho de parto e parto

O uso seguro de micofenolato de mofetila durante trabalho de parto e parto não foi estabelecida.

Lactação

Não é conhecido se micofenolato de mofetila é excretada no leite materno humano. Devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes, Mofilen® é contraindicado durante a amamentação (ver item 4. "CONTRAINDICAÇÕES"). Apesar da relevância em humanos ser desconhecida, estudos em ratas demonstraram que micofenolato de mofetila pode ser excretado pelo leite.

Doação de sêmen

Homens não devem doar sêmen durante a terapia e por, pelo menos, 90 dias a partir da descontinuação do uso de Mofilen®.

População geriátrica (≥ 65 anos)

Os pacientes geriátricos 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 (ver item 9. "REAÇÕES ADVERSAS").

Uso pediátrico (idade ≤ 18 anos)

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

Uso em pacientes com insuficiência renal

Ver itens 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR" e 3. "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética".

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Ver itens 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR" e 3. "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética".

Abuso e dependência do medicamento

Não há dados disponíveis que demonstrem que micofenolato de mofetila possui potencial para abuso ou cause dependência.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Micofenolato de mofetila pode ter um efeito moderado sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes devem ser orientados a ter precaução ao dirigir ou operar máquinas se apresentarem reações adversas ao medicamento como sonolência, confusão, tontura, tremor ou hipotensão durante o tratamento com Mofilen® (ver item 9. "REAÇÕES ADVERSAS").

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da DNA Polimerase (aciclovir, ganciclovir)

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 seus pró-fármacos como o valganciclovir pela secreção tubular e isso pode aumentar as concentrações de ambas as drogas.

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 seus pró-fármacos, como o valganciclovir, são co-administrados, devem ser monitorados cuidadosamente.

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.

Sequestrantes

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 (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Sevelâmer: a administração concomitante de sevelâmer e Mofilen[®], em pacientes adultos, diminuiu a C_{máx} e a AUC₀₋₁₂ do MPA em 30% e 25%, respectivamente (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Imunossupressores

Ciclosporina A: a farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada por Mofilen[®]. 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 Mofilen[®]. 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 (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Tacrolimo: não foi observado efeito na AUC ou C_{máx} 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 Mofilen[®]. 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

Rifampicina: após correção da dose, uma diminuição em 70% da exposição de MPA (AUC_{0-12h}) 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 Mofilen[®] para manter a eficácia clínica quando as drogas são administradas concomitantemente.

Antibióticos eliminadores de bactérias intestinais produtoras de β-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 ou 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 AUC₀₋₄₈ 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_{máx}) com a combinação trimetoprima / sulfametoxazol.

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 Mofilen[®] 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 (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez”).

Outras interações

A administração concomitante de drogas que inibem a glucoronidação de ácido micofenólico (MPA) pode aumentar a exposição de MPA (por exemplo, foi observado aumento na AUC_{0-∞} de MPA em 35% com administração concomitante de isavuconazol). Deve-se ter cautela durante a administração concomitante dessas drogas com Mofilen[®].

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, aumentando a glucuronidação. 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.

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.

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 (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mofilen[®] deve ser armazenado e sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegido da luz.

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.

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

Mofilen[®] comprimidos deve ser ingerido com um pouco de água.

Como micofenolato de mofetila mostrou ter efeito teratogênico (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez”), os comprimidos de Mofilen[®] não devem ser triturados para evitar inalação ou contato direto com a pele ou mucosa. Em caso de contato de Mofilen[®] 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

Mofilen[®] comprimidos deve ser administrado por via oral.

Posologia

Mofilen[®] deve ser administrado todos os dias. É importante manter a rotina de uso de Mofilen[®] 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 (ver item 3.“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética”)

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

Instruções especiais de dosagem

Pacientes com neutropenia

Para pacientes que desenvolvem neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1,3 x 10³/mL), o tratamento com Mofilen® deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida (ver item 5.“ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Disfunção renal grave

Para pacientes transplantados renais com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m²), 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 (ver item 5.“ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Para pacientes que apresentam retardo na função do enxerto renal após a cirurgia do transplante, não é recomendado ajuste de dose, mas os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (ver item 3.“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética”). Para pacientes com disfunção renal grave que receberam transplante cardíaco ou hepático, não existem dados disponíveis (ver item 3.“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética”).

Disfunção hepática grave

Para pacientes de transplante renal com doença grave no parênquima hepático, nenhum ajuste de dose é recomendado (ver item 3.“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética”). Para pacientes que receberam transplante cardíaco com doença grave do parênquima hepático, não existem dados disponíveis.

Uso geriátrico (> 65 anos)

Não é recomendado nenhum ajuste de dose (ver item 5.“ADVERTÊNCIAS E 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

Um total estimado de 1.557 pacientes receberam micofenolato de mofetila durante os estudos clínicos pivotais na prevenção da rejeição aguda de órgãos. Destes, 991 foram incluídos nos estudos renais combinados ICM1866, MYC022, MYC023, 277 foram incluídos no estudo hepático MYC2646 e 289 foram incluídos no estudo cardíaco MYC1864. Os pacientes em todos os braços do estudo receberam também ciclosporina e corticosteroides.

Nos estudos pivotais, diarreia, leucopenia, sepse e vômitos estavam entre as reações adversas mais comuns e / ou graves relacionadas ao uso de micofenolato de mofetila. Houve também evidência de maior frequência de certos tipos de infecção, como por exemplo infecções oportunistas (ver item 5.“ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Nos três estudos pivotais para prevenção da rejeição em transplante renal, os pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia apresentaram um perfil de segurança geral melhor que os que receberam 3 g/dia. O perfil de segurança de micofenolato de mofetila em pacientes tratados para rejeição refratária em transplante renal foi semelhante àquele observado nos estudos pivotais

para prevenção de rejeição renal com doses de 3 g por dia. Diarreia e leucopenia, seguidas de anemia, náuseas, dor abdominal, sepse, vômitos e dispepsia foram os eventos adversos relatados com maior frequência pelos pacientes recebendo micofenolato de mofetila em comparação com pacientes recebendo corticosteroide intravenoso.

Resumo tabelado de reações adversas dos estudos clínicos

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 1) estão listadas conforme sistema MedDRA de classes de órgãos, juntamente com a suas incidências. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muito rara ($< 1 / 10.000$). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas a medicamento (RAMs) nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os pacientes com transplante renal, hepático e cardíaco.

Tabela 1: Resumo das reações adversas a medicamento que ocorreram nos pacientes tratados com micofenolato de mofetila nos estudos clínicos pivotais

Reações adversas a medicamento (MedDRA) Classe de sistemas de órgãos	Transplante renal n = 991		Transplante hepático n = 277		Transplante cardíaco n = 289	
	Incidência (%)	Frequência	Incidência (%)	Frequência	Incidência (%)	Frequência
Infecções e infestações						
Infecções bacterianas	39,9	Muito comum	27,4	Muito comum	19,0	Muito comum
Infecções fúngicas	9,2	Comum	10,1	Muito comum	13,1	Muito comum
Infecções virais	16,3	Muito comum	14,1	Muito comum	31,1	Muito comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						
Neoplasia benigna da pele	4,4	Comum	3,2	Comum	8,3	Comum
Neoplasia	1,6	Comum	2,2	Comum	4,2	Comum
Câncer de pele	3,2	Comum	0,7	Incomum	8,0	Comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Anemia	20,0	Muito comum	43,0	Muito comum	45,0	Muito comum
Equimose	3,6	Comum	8,7	Comum	20,1	Muito comum
Leucocitose	7,6	Comum	22,4	Muito Comum	42,6	Muito comum
Leucopenia	28,6	Muito comum	45,8	Muito comum	34,3	Muito comum
Pancitopenia	1,0	Comum	3,2	Comum	0,7	Incomum
Pseudolinfoma	0,6	Incomum	0,4	Incomum	1,0	Comum
Trombocitopenia	8,6	Comum	38,3	Muito comum	24,2	Muito comum
Distúrbios nutricionais e do metabolismo						
Acidose	3,4	Comum	6,5	Comum	14,9	Muito Comum
Hipercolesterolemia	11,0	Muito comum	4,7	Comum	46,0	Muito comum
Hiperglicemia	9,0	Comum	43,7	Muito comum	48,4	Muito comum
Hipercalcemia	7,3	Comum	22,0	Muito comum	16,3	Muito comum
Hiperlipidemia	7,6	Comum	8,7	Comum	13,8	Muito comum
Hipocalcemia	3,2	Comum	30,0	Muito comum	8,0	Comum
Hipocalcemia	7,8	Comum	37,2	Muito comum	32,5	Muito comum
Hipomagnesemia	1,8	Comum	39,0	Muito comum	20,1	Muito comum
Hipofosfatemia	10,8	Muito comum	14,4	Muito comum	8,7	Comum
Perda de peso	1,0	Comum	4,7	Comum	6,2	Comum
Distúrbios psiquiátricos						
Confusão	1,4	Comum	17,3	Muito comum	14,2	Muito comum
Depressão	3,7	Comum	17,3	Muito comum	20,1	Muito comum
Insônia	8,4	Comum	52,3	Muito comum	43,3	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso						
Tontura	7,8	Comum	16,2	Muito comum	34,3	Muito comum
Dor de cabeça	14,8	Muito comum	53,8	Muito comum	58,5	Muito comum
Hipertonia	3,3	Comum	7,6	Comum	17,3	Muito comum
Parestesia	6,3	Comum	15,2	Muito comum	15,6	Muito comum
Sonolência	2,6	Comum	7,9	Comum	12,8	Muito comum

Tremor	9,2	Comum	33,9	Muito comum	26,3	Muito comum
Distúrbios cardíacos						
Taquicardia	4,3	Comum	22,0	Muito comum	22,8	Muito comum
Distúrbios vasculares						
Hipertensão	27,5	Muito comum	62,1	Muito comum	78,9	Muito comum
Hipotensão	4,9	Comum	18,4	Muito comum	34,3	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	11,4	Muito comum	15,9	Muito comum	40,5	Muito comum
Dispneia	12,2	Muito comum	31,0	Muito comum	44,3	Muito comum
Derrame pleural	2,2	Comum	34,3	Muito comum	18,0	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais						
Dor abdominal	22,4	Muito comum	62,5	Muito comum	41,9	Muito comum
Colite	1,6	Comum	2,9	Comum	2,8	Comum
Constipação	18,0	Muito comum	37,9	Muito comum	43,6	Muito comum
Diminuição do apetite	4,7	Comum	25,3	Muito comum	14,2	Muito comum
Diarreia	30,4	Muito comum	51,3	Muito comum	52,6	Muito comum
Dispepsia	13,0	Muito comum	22,4	Muito comum	22,1	Muito comum
Esofagite	4,9	Comum	4,3	Comum	9,0	Comum
Flatulência	6,4	Comum	18,8	Muito comum	18,0	Muito comum
Gastrite	4,4	Comum	4,0	Comum	9,3	Comum
Hemorragia gastrintestinal	2,7	Comum	8,3	Comum	7,6	Comum
Úlcera gastrintestinal	3,1	Comum	4,7	Comum	3,8	Comum
Íleo	2,4	Comum	3,6	Comum	2,4	Comum
Náusea	18,4	Muito comum	54,5	Muito comum	56,1	Muito comum
Estomatite	1,4	Comum	1,4	Comum	3,5	Comum
Vômito	10,6	Muito comum	32,9	Muito comum	39,1	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares						
Aumento de fosfatase alcalina no sangue	5,2	Comum	5,4	Comum	9,3	Comum
Aumento de lactato desidrogenase no sangue	5,8	Comum	0,7	Incomum	23,5	Muito comum
Aumento de enzima hepática	5,6	Comum	24,9	Muito comum	17,3	Muito comum
Hepatite	2,2	Comum	13,0	Muito comum	0,3	Incomum
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo						
Alopecia	2,2	Comum	2,2	Comum	2,1	Comum
Erupção cutânea	6,4	Comum	17,7	Muito comum	26,0	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Artralgia	6,4	Comum	6,1	Comum	10,0	Muito comum
Fraqueza muscular	3,0	Comum	4,0	Comum	13,8	Muito comum
Distúrbios renais e urinários						
Aumento de creatinina no sangue	8,2	Comum	19,9	Muito comum	42,2	Muito comum
Aumento de ureia no sangue	0,8	Incomum	10,1	Muito comum	36,7	Muito comum
Hematúria	10,0	Muito comum	5,1	Comum	5,2	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Astenia	10,8	Muito comum	35,4	Muito comum	49,1	Muito comum
Calafrios	2,0	Comum	10,8	Muito comum	13,5	Muito comum
Edema	21,0	Muito comum	48,4	Muito comum	67,5	Muito comum
Hérnia	4,5	Comum	11,6	Muito comum	12,1	Muito comum
Mal-estar	2,4	Comum	5,1	Comum	9,0	Comum
Dor	9,8	Comum	46,6	Muito comum	42,2	Muito comum
Pirexia	18,6	Muito comum	52,3	Muito comum	56,4	Muito comum

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções

Todos os pacientes tratados com imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais e fúngicas (alguns dos quais podem levar a um desfecho fatal), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco

aumenta com a intensidade da imunossupressão (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). As infecções mais graves foram sepse e peritonite. As infecções oportunistas mais comuns em pacientes em uso de micofenolato de mofetila com outros imunossupressores foram candidíase mucocutânea, síndrome/viremia por CMV e herpes simples. A proporção de pacientes com síndrome/viremia por CMV foi de 13,5%.

Neoplasias

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 (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são um risco conhecido associado ao micofenolato e podem levar ou contribuir para a ocorrência de infecções e hemorragias (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gastrointestinal

Os distúrbios gastrointestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetila. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais frequentemente complicadas por hemorragia, bem como hematêmese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram comumente relatadas durante os estudos clínicos pivotais. Os distúrbios gastrointestinais mais comuns, no entanto, foram diarreia, náusea e vômito. A investigação endoscópica de pacientes com diarreia relacionada ao micofenolato de mofetila revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal, foi relatado muito frequentemente durante os estudos pivotais. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram muito comumente relatadas.

Populações especiais

População geriátrica (≥ 65 anos)

Pacientes geriátricos, particularmente aqueles que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor combinado, podem ter maior risco de certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Experiência pós-comercialização

As reações adversas na Tabela 2 estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum (≥1 / 10); comum (≥1 / 100 a <1/10); incomum (≥1 / 1.000 a <1/100); rara (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); muito rara (<1 / 10.000).

Tabela 2 Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós-comercialização

Reações adversa a medicamento (MedDRA)	Incidência (%)	Categoria de frequência
Classe de sistema de órgãos		
Infecções e infestações		
Infecções por protozoários	N/A	Incomum ²
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		
Linfoma	N/A	Incomum ²
Distúrbio linfoproliferativo	N/A	Incomum ²
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Aplasia pura dos eritrócitos	N/A	Incomum ²
Insuficiência da medula óssea	N/A	Incomum ²
Distúrbios gastrointestinais		
Pancreatite	1,80 ¹	Comum

Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	3,10 ¹	Comum
Hipogamaglobulinemia	0,40 ¹	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Bronquiectasia	N/A	Incomum ²
Doença pulmonar intersticial	0,20 ¹	Incomum
Fibrose pulmonar	0,40 ¹	Incomum
Distúrbios vasculares		
Linfocele	N/A	Incomum ²

¹ Maior incidência observada durante os estudos clínicos pivotais

² A categoria de frequência para RAMs observada apenas no contexto pós-comercialização é definida como o limite superior do intervalo de confiança de 95%, calculado com base no número total de pacientes expostos à micofenolato de mofetila em estudos pivotais.

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.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e nefropatia associada ao vírus BK, foram relatadas em pacientes tratados com micofenolato de mofetila (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Doenças congênitas e gravidez, puerpério e condições perinatais (ver item 5. “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 Mofilen[®] ou reduzir a dose (ver item 5. “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 (ver item 3. “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética”).

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0063.0228

Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval

CRF-RJ nº 17295

Produzido por: **EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED.**

Hinjwadi, Pune 411057, Maharashtra, Índia

Registrado por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**

Rua Antônio João, nº 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.258.401/0001-03



VENDA SOB PRESCRIÇÃO



4401039-6

www.biochimico.ind.br

Histórico de Alteração de Bula

Mofilen®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/11/2016	2469984/16-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência Inclusão da frase de Intercambialidade de acordo com a RDC 58/14	VP/VPS	Caixas com 50 comprimidos revestidos
05/10/2017	2081940/17-4	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Bula Paciente:</u> 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <u>Bula Profissional de saúde:</u> 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixas com 50 comprimidos revestidos

23/10/2018	1023260/18-5	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p><u>Bula Paciente:</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>Bula Profissional de saúde:</u></p> <p>2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas</p>	VP/VPS	Caixas com 50 comprimidos revestidos
20/04/2021	1514064/21-4	1808 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<p><u>Bula Profissional de saúde:</u></p> <p>9. Reações adversas</p>	VPS	Caixas com 50 comprimidos revestidos
02/07/2025	NA	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p><u>Bula Paciente:</u></p> <p>III-DIZERES LEGAIS</p> <p><u>Bula Profissional de saúde:</u></p> <p>III-DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	Caixas com 50 comprimidos revestidos

