

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas

Oblongas, azuis/castanhas, com a inscrição a preto "CellCept 250" na tampa da cápsula e "Roche" no corpo da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CellCept está indicado em associação com ciclosporina e corticosteroides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes adultos e pediátricos (entre 1 e 18 anos de idade) com transplante renal, cardíaco ou hepático alogénico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas em transplante, devidamente qualificados.

Posologia

Adultos

Transplante renal

O tratamento deve ser iniciado nas 72 horas que se seguem ao transplante. A dose recomendada em doentes com transplante renal é de 1 g administrado 2 vezes por dia (dose diária de 2 g).

Transplante cardíaco

O tratamento deve ser iniciado nos 5 dias que se seguem ao transplante. A dose recomendada nos doentes com transplante cardíaco é de 1,5 g administrada 2 vezes por dia (dose diária de 3 g).

Transplante hepático

O tratamento com micofenolato de mofetil por via intravenosa deve ser administrado durante os 4 primeiros dias após o transplante hepático, iniciando-se a administração oral de micofenolato de mofetil, assim que este possa ser tolerado. A dose oral recomendada em doentes com transplante hepático é de 1,5 g administrados duas vezes por dia (dose diária de 3 g).

População pediátrica (com idade entre 1 e 18 anos)

A informação sobre a posologia pediátrica nesta secção aplica-se a todas as formulações orais dentro da gama de medicamentos que contêm micofenolato de mofetil, conforme apropriado. Formulações orais diferentes não devem ser substituídas sem supervisão clínica.

A dose inicial de micofenolato de mofetil recomendada para doentes pediátricos transplantados renais, cardíacos e hepáticos é de 600 mg/m² (de área de superfície corporal (ASC)), administrada oralmente duas vezes por dia (dose diária total inicial não deve exceder 2 g ou 10 ml de suspensão oral).

A dose e a forma farmacêutica devem ser individualizadas com base na avaliação clínica. Se a dose inicial recomendada for bem tolerada, mas não atingir imunossupressão clinicamente adequada em doentes pediátricos transplantados cardíacos e hepáticos, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m² de ASC duas vezes por dia (dose diária máxima total de 3 g, ou 15 ml de suspensão oral). A dose de manutenção recomendada para doentes pediátricos transplantados renais mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g, ou 10 ml de suspensão oral).

O micofenolato de mofetil pó para suspensão oral deve ser utilizado nos doentes que não sejam capazes de deglutir cápsulas e comprimidos e/ou com uma ASC inferior a 1,25 m² devido ao risco aumentado de asfixia. Doentes com uma ASC de 1,25 a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas numa dose de 750 mg, duas vezes por dia (dose diária de 1,5 g). Doentes com uma ASC superior a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas ou comprimidos numa dose de 1 g, duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Uma vez que algumas reações adversas ocorrem com maior frequência neste grupo etário (ver secção 4.8) do que nos adultos, pode ser necessária a diminuição temporária da dose ou a interrupção do tratamento. A implementação destas medidas deve tomar em consideração fatores clínicos relevantes, incluindo a severidade da reação.

Utilização em populações especiais

Idosos

As doses recomendadas de 1 g, administradas duas vezes por dia, para os doentes com transplante renal e de 1,5 g, duas vezes por dia, para doentes com transplante cardíaco ou hepático são adequadas para doentes idosos.

Compromisso renal

Deverão ser evitadas doses superiores a 1 g, administradas duas vezes por dia, em doentes com transplante renal com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), fora do período pós transplante imediato. Estes doentes devem ser também cuidadosamente observados. Não são necessários ajustes de dose em doentes com função tardia do enxerto renal no período pós-operatório (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com transplante cardíaco ou hepático e compromisso renal crónico grave.

Compromisso hepático grave

Não são necessários ajustes de dose em doentes com transplante renal com doença parenquimatosa hepática grave. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com transplante cardíaco com doença hepática parenquimatosa grave.

Tratamento durante os episódios de rejeição

Adultos

O ácido micofenólico (AMF) é o metabolito ativo do micofenolato de mofetil. A rejeição do transplante renal não provoca alterações na farmacocinética do AMF; não é necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento. Não há razão para ajustar a dose após rejeição do transplante cardíaco. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis relativos à rejeição do transplante hepático.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis para o tratamento da rejeição primária ou refratária em doentes pediátricos transplantados.

Modo de administração

Via oral.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, as cápsulas não deverão ser abertas ou esmagadas para evitar a inalação ou o contacto direto da pele ou membranas mucosas com o pó contido nas cápsulas. Se ocorrer contacto, lave muito bem com sabão e água; lave os olhos com água limpa em abundância.

4.3 Contraindicações

- CellCept não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetil, ácido micofenólico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Foram observadas reações de hipersensibilidade ao medicamento (ver secção 4.8).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem que antes se apresente o resultado de um teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias

Os doentes em tratamento com regimes imunossuppressores envolvendo associações de medicamentos, incluindo CellCept, apresentam risco aumentado de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (ver secção 4.8). O risco parece estar mais relacionado com a intensidade e duração do efeito imunossupressor do que com o uso de qualquer agente específico.

De modo a minimizar o risco de ocorrência de cancro de pele, a exposição aos raios solares e à radiação UV deverá ser condicionada pela utilização de roupa protetora e pela aplicação de um protetor solar de elevado índice de proteção.

Infeções

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam risco aumentado de infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), infeções fatais e sépsis (ver secção 4.8). Tais infeções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou de hepatite C e de infeções causadas por poliomavírus (vírus BK associado a nefropatia, vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva, LMP). Foram notificados casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou hepatite C em doentes portadores tratados com imunossuppressores. Estas infeções são frequentemente relacionadas com uma elevada carga imunossupressiva total e podem conduzir a estados graves ou fatais que os médicos deverão considerar no diagnóstico diferencial dos doentes imunodeprimidos com deterioração da função renal ou com sintomas neurológicos. O ácido micofenólico tem um efeito citostático nos linfócitos B e T, por isso pode ocorrer um aumento da gravidade de COVID-19, e deve ser considerada ação clínica apropriada.

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em associação com infeções recorrentes em doentes em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a que os níveis séricos de IgG voltassem ao normal. Devem dosear-se as imunoglobulinas séricas dos doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que desenvolvem infeções recorrentes. Nos casos de hipogamaglobulinemia sustentada e clinicamente relevante, deve considerar-se intervenção clínica adequada tendo em conta os efeitos citostáticos potentes do ácido micofenólico sobre os linfócitos T e B.

Existem casos publicados de bronquiectasias em adultos e crianças em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a uma melhoria dos sintomas respiratórios. O risco de bronquiectasias pode estar associado à hipogamaglobulinemia ou a um efeito direto sobre o pulmão. Foram também notificados casos isolados de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Recomenda-se investigação dos casos em que os doentes desenvolvam sintomas pulmonares persistentes, tais como tosse e dispneia.

Sistema sanguíneo e imunitário

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser monitorizados para despiste da neutropenia que pode estar relacionada com o próprio tratamento, com a medicação concomitante, infeções virais ou com uma associação destas causas. Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil deverão realizar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro meses de tratamento e, a seguir, mensalmente durante o primeiro ano. Se houver desenvolvimento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\text{microL}$), pode ser adequado interromper ou descontinuar o tratamento com micofenolato de mofetil.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores. Desconhece-se o mecanismo da AEP induzida pelo micofenolato de mofetil. Com a redução da dose ou descontinuação do tratamento com micofenolato de mofetil, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com micofenolato de mofetil só devem ser efetuadas sob supervisão adequada, de modo a minimizar o risco de rejeição do enxerto (ver secção 4.8).

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser instruídos a notificar imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetil, a vacinação pode ser menos eficaz, devendo evitar-se a utilização de vacinas produzidas a partir de organismos vivos atenuados (ver secção 4.5). A administração da vacina da gripe poderá ser útil. O médico deverá consultar as diretrizes nacionais relativas ao esquema de vacinação da gripe.

Gastrointestinal

O micofenolato de mofetil tem sido associado a uma incidência acrescida de efeitos adversos no aparelho digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração, hemorragias e perfuração do trato gastrointestinal. O tratamento deve ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

O micofenolato é um inibidor da desidrogenase da inosina-monofosfato (IMPDH). Por conseguinte, deve ser evitado em doentes com deficiência hereditária rara em hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGPRT), tais como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas de associação de regimes que contenham imunossuppressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo colestiramina, antibióticos) deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos do micofenolato e a sua eficácia (ver também secção 4.5).

Recomenda-se que o micofenolato de mofetil não deva ser administrado concomitantemente com azatioprina, uma vez que esta associação ainda não foi estudada.

A relação risco/benefício do micofenolato de mofetil em associação com sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

Monitorização terapêutica do fármaco

A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

Populações especiais

População pediátrica

Informações pós-comercialização muito limitadas indicam uma maior frequência dos seguintes acontecimentos adversos em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos:

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco.
- doenças do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco. Isto aplica-se a crianças com menos de 6 anos de idade em comparação com doentes mais velhos e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal. Os doentes a tomar micofenolato de mofetil devem efetuar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês no segundo e terceiro meses de tratamento e, depois, mensalmente durante o primeiro ano. Se ocorrer neutropenia, pode ser apropriado interromper ou suspender o micofenolato de mofetil.
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vômitos. O tratamento deve ser administrado com precaução em doentes com doenças graves ativas do sistema digestivo.

População idosa

Os doentes idosos podem apresentar risco aumentado de reações adversas, tais como certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos pelo citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com indivíduos mais jovens (ver secção 4.8).

Efeitos teratogénicos

O micofenolato é um teratogénico humano potente. Foram notificados abortos espontâneos (taxa de 45% a 49 %) e malformações congénitas (taxa estimada de 23% a 27%) após exposição ao micofenolato de mofetil durante a gravidez. Por conseguinte, o tratamento está contraindicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e seguir as recomendações apresentadas na secção 4.6 (por ex. métodos contraceptivos, testes de gravidez) antes, durante e após a terapêutica com micofenolato de mofetil. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato de mofetil têm conhecimento do risco de lesão para o bebé, da necessidade de contraceção eficaz e da necessidade de consultar imediatamente o médico se houver uma possibilidade de gravidez.

Contraceção (ver secção 4.6)

Devido à existência de evidência clínica robusta que demonstra um risco elevado de aborto e de malformações congénitas quando o micofenolato de mofetil é utilizado na gravidez, devem ser feitos todos os esforços para evitar uma gravidez durante o tratamento. Desta forma, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica com micofenolato de mofetil, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se o método de contraceção escolhido for a abstinência. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares para minimizar a possibilidade de falha da contraceção e de gravidez não planeada.

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

Materiais educacionais

De forma a ajudar os doentes a evitar a exposição fetal ao micofenolato e a fornecer informação de segurança importante adicional, o titular da Autorização de Introdução no Mercado irá fornecer materiais educacionais aos profissionais de saúde. Os materiais educacionais irão reforçar as advertências sobre a teratogenicidade do micofenolato, prestar aconselhamento na contraceção antes do início da terapêutica e orientação sobre a necessidade de testes de gravidez. O médico deverá fornecer informação completa sobre o risco teratogénico e as medidas de prevenção da gravidez a mulheres com potencial para engravidar e, conforme apropriado, aos doentes do sexo masculino.

Precauções adicionais

Os doentes não devem doar sangue durante a terapêutica ou pelo menos durante as 6 semanas após a descontinuação do micofenolato de mofetil. Os homens não devem doar sêmen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato de mofetil.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores quando o micofenolato de mofetil foi administrado em associação com o aciclovir, em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico do AMF) foram mínimas (o GAMF aumentou em 8%) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações do GAMF no plasma aumentam em caso de compromisso renal, tal como as concentrações de aciclovir, existe um potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou para os seus pró-fármacos, por exemplo valaciclovir, competirem pela secreção tubular e poderão ocorrer aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Foi observada uma diminuição da exposição ao AMF quando antiácidos, tais como hidróxido de magnésio e de alumínio, e IBPs, incluindo lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com micofenolato de mofetil. Não foram observadas diferenças significativas na comparação das taxas de rejeição de transplante ou taxas de perda de enxerto entre os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil a tomar IBPs vs. os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que não tomam IBPs. Este dado suporta a extrapolação deste resultado para todos os antiácidos porque a diminuição da exposição quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com hidróxido de magnésio e de alumínio é consideravelmente menor do que quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com IBPs.

Medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática (por exemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Deve-se ter precaução com os medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática dado o seu potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Colestiramina

Após a administração de 1,5 g de micofenolato de mofetil em dose única a indivíduos saudáveis normais previamente tratados com 4 g de colestiramina três vezes por dia, durante 4 dias, verificou-se

uma redução de 40% na AUC do AMF (ver secção 4.4 e secção 5.2). Deve-se ter precaução durante a administração concomitante dado o potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Ciclosporina A

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil.

No entanto, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, deve ser esperado um aumento de cerca de 30% na AUC do AMF. A CsA interfere com a reciclagem entero-hepática do AMF, o que resulta na redução da exposição em 30-50% ao AMF em doentes com transplante renal tratados com micofenolato de mofetil e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4). Por outro lado, alterações na exposição ao AMF devem ser expectáveis quando os doentes trocam de CsA para um dos imunossuppressores que não interferem com o ciclo entero-hepático do AMF.

Os antibióticos que eliminam bactérias produtoras de β -glucuronidase no intestino (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e antibióticos da classe das penicilinas) podem interferir com a recirculação entero-hepática do GAMF/AMF e, conseqüentemente, originar uma exposição ao AMF sistémica diminuída. Está disponível informação sobre os seguintes antibióticos:

Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

Em doentes com transplante renal, foram notificadas reduções de cerca de 50 % das concentrações pré-dose (mínima) de AMF nos dias imediatamente a seguir ao início do tratamento com ciprofloxacina oral ou amoxicilina mais ácido clavulânico. Este efeito teve tendência a diminuir com a utilização continuada do antibiótico e a terminar poucos dias após a descontinuação do antibiótico. A alteração do nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao AMF. Como tal, normalmente não deverá ser necessária uma modificação da dose de micofenolato de mofetil na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica rigorosa durante a associação e imediatamente após o tratamento com o antibiótico.

Norfloxacina e metronidazol

Em voluntários saudáveis, não se observou interação significativa quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com norfloxacina ou metronidazol separadamente. No entanto, a associação de norfloxacina com metronidazol diminuiu a exposição ao AMF em aproximadamente 30%, após dose única de micofenolato de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

Medicamentos que afetam a glucuronidação (por exemplo, isavuconazol, telmisartan)

A administração concomitante de medicamentos que afetam a glucuronidação do AMF pode alterar a exposição ao AMF. Recomenda-se, por isso, precaução na administração concomitante destes medicamentos com micofenolato de mofetil.

Isavuconazol

Foi observado um aumento da exposição ($AUC_{0-\infty}$) ao AMF em 35% com a administração concomitante de isavuconazol.

Telmisartan

A administração concomitante de telmisartan e micofenolato de mofetil resultou numa redução de aproximadamente 30% das concentrações de AMF. O telmisartan altera a eliminação do AMF ao aumentar a expressão do PPAR gama (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), que por sua vez resulta numa expressão e atividade aumentada da isoforma 1A9 da uridina difosfato glucoroniltransferase (UGT1A9). Ao comparar taxas de rejeição de transplantes, taxas de perda de enxerto ou perfis de reações adversas entre doentes em tratamento com micofenolato de mofetil com e sem terapêutica concomitante com telmisartan, não se observaram conseqüências clínicas da farmacocinética de interações fármaco-fármaco.

Ganciclovir

Com base nos resultados dos ensaios de administração em dose única de doses recomendadas de micofenolato de mofetil oral e de ganciclovir intravenoso, e com base nos efeitos conhecidos do compromisso renal na farmacocinética do micofenolato de mofetil (ver secção 4.2) e do ganciclovir, prevê-se que a administração concomitante destes fármacos (que competem para os mecanismos de secreção tubular renal) resulte no aumento da concentração do GAMF e do ganciclovir. Não se prevê alteração substancial na farmacocinética do AMF e não é necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil. Em doentes com compromisso renal nos quais o micofenolato de mofetil e o ganciclovir, ou os seus pró-fármacos, por exemplo valganciclovir, são coadministrados, deverão ser respeitadas as recomendações posológicas para o ganciclovir e os doentes deverão ser cuidadosamente controlados.

Contraceptivos orais

A farmacodinâmica e farmacocinética dos contraceptivos orais não foram afetadas num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 5.2).

Rifampicina

Em doentes que não tomem ciclosporina, a administração concomitante de micofenolato de mofetil e rifampicina originou uma diminuição da exposição ao AMF (AUC_{0-12h}) de 18% a 70%. Recomenda-se a monitorização dos níveis de exposição ao AMF e o ajuste das doses de micofenolato de mofetil em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

Sevelâmero

Quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com sevelâmero, foi observada diminuição da C_{max} e da AUC_{0-12h} do AMF em, respetivamente, 30% e 25%, sem quaisquer consequências clínicas (i.e., rejeição do enxerto). No entanto, recomenda-se a administração de micofenolato de mofetil pelo menos uma hora antes ou três horas após a toma de sevelâmero, de modo a minimizar o impacto na absorção do AMF. Não existem dados sobre micofenolato de mofetil com outros fixadores de fósforo que não o sevelâmero.

Tacrolímus

Em doentes com transplante hepático a iniciarem micofenolato de mofetil e tacrolímus, a AUC e C_{max} do AMF, o metabolito ativo do micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela coadministração com tacrolímus. Por outro lado, verificou-se um aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolímus quando doses múltiplas de micofenolato de mofetil (1,5 g duas vezes por dia) foram administradas a doentes com transplante hepático em tratamento com tacrolímus. No entanto, em doentes com transplante renal, a concentração de tacrolímus não parece ser alterada pelo micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4).

Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de micro-organismos vivos atenuados a doentes com resposta imunitária diminuída. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (ver também secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações potenciais

A coadministração de probenecide com micofenolato de mofetil em macacos eleva o AUC plasmático do GAMF em 3 vezes. Desta forma, outras substâncias conhecidas por sofrerem secreção tubular renal podem competir com o GAMF, e assim elevarem as concentrações plasmáticas de GAMF ou de outras substâncias que sofram também secreção tubular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A gravidez deve ser evitada durante a utilização de micofenolato de mofetil. Por isso, mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se a abstinência for o método de contraceção escolhido. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares.

Gravidez

O micofenolato de mofetil está contraindicado durante a gravidez exceto se não houver um tratamento alternativo adequado para prevenir a rejeição do transplante. O tratamento não deve ser iniciado até ser apresentado um resultado negativo do teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.3).

As doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo têm de ser informadas do aumento do risco de abortos e malformações congénitas no início do tratamento e têm de ser aconselhadas relativamente à prevenção e planeamento da gravidez.

Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar dois resultados negativos para um teste de gravidez serológico ou de urina, com uma sensibilidade de pelo menos 25 mUI/ml, de modo a excluir a exposição não intencional de um embrião ao micofenolato. Recomenda-se que o segundo teste seja feito 8–10 dias depois do primeiro teste. Nos transplantes de doadores cadáveres, se não for possível realizar dois testes com 8–10 dias de intervalo antes do início do tratamento (devido ao período de disponibilidade do órgão para transplante) tem de ser realizado um teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento e outro teste 8–10 dias mais tarde. Os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após conhecimento de qualquer intervalo na contraceção). Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com a doente. As doentes deverão ser instruídas para consultarem imediatamente o seu médico se engravidarem.

O micofenolato é um teratogénico humano potente, que apresenta um risco aumentado de abortos espontâneos e malformações congénitas no caso de exposição durante a gravidez;

- Foram notificados abortos espontâneos em 45 a 49% das mulheres grávidas expostas ao micofenolato de mofetil, em comparação a uma taxa notificada entre 12 e 33% em doentes com transplantes de órgãos sólidos tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil.
- Tendo por base notificações publicadas na literatura, ocorreram malformações em 23 a 27% dos nados-vivos em mulheres expostas ao micofenolato de mofetil durante a gravidez (em comparação com 2 a 3% dos nados-vivos na população geral e de, aproximadamente, 4 a 5% dos nados-vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em filhos de doentes expostas ao micofenolato durante a gravidez, em associação com outros imunossuppressores. As seguintes malformações foram notificadas mais frequentemente:

- Alterações do ouvido (por ex. má formação ou ausência do ouvido externo), atresia do canal auditivo externo (ouvido médio);
- Malformações faciais tais como lábio leporino, fenda palatina, micrognatismo e hipertelorismo orbital;
- Alterações do olho (por ex. coloboma);
- Cardiopatias congénitas tais como defeitos do septo interauricular e interventricular;
- Malformações dos dedos (por ex. polidactilia, sindactilia);

- Malformações traqueoesofágicas (por ex. atresia do esófago);
- Malformações do sistema nervoso, tais como espinha bífida;
- Malformações renais.

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

- Microftalmia;
- Quisto no plexo coroídeo congénito;
- Agenesia do septo pelúcido;
- Agenesia do nervo olfativo.

Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados limitados mostram que o ácido micofenólico é excretado no leite humano. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves com ácido micofenólico em lactentes, o tratamento está contraindicado em mães a amamentar (ver secção 4.3).

Homens

A evidência clínica limitada disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após exposição paterna ao micofenolato de mofetil.

O AMF é um potente teratógeno. Não se sabe se o AMF está presente no sémen. Estimativas com base em dados obtidos em animais mostram que a quantidade máxima de AMF que poderá eventualmente ser transferida para a mulher é tão reduzida que seria improvável que tivesse algum efeito. Em estudos com animais, o micofenolato demonstrou ser genotóxico em concentrações que excedem a exposição terapêutica humana apenas por pequenas margens, pelo que o risco de efeito genotóxico nas células do esperma não pode ser completamente excluído.

Por isso, são recomendadas as seguintes medidas de precaução: recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras do sexo feminino utilizem contraceção segura durante o tratamento do doente do sexo masculino e até pelo menos 90 dias após o fim do tratamento com micofenolato de mofetil. Os doentes do sexo masculino com potencial reprodutivo devem ser alertados e devem discutir com um profissional de saúde qualificado sobre os potenciais riscos de conceber uma criança.

Fertilidade

O micofenolato de mofetil não afetou a fertilidade do rato macho em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistémica a esta dose representa 2 a 3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3 a 2 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Num estudo sobre a fertilidade e reprodução realizado no rato fêmea, as doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformações (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) na primeira geração de crias, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a esta dose foi aproximadamente 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Não se verificam efeitos sobre os parâmetros de fertilidade e reprodução nas fêmeas com crias ou na geração seguinte.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O micofenolato de mofetil tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento pode causar sonolência, confusão, tonturas, tremores ou hipotensão e, por isso, os doentes são aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Diarreia (até 52,6%), leucopenia (até 45,8%), infecções bacterianas (até 39,9%) e vômitos (até 39,1%) foram algumas das reações adversas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com ciclosporina e corticosteroides. Também houve evidência de uma maior frequência de certos tipos de infecções (ver secção 4.4).

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

Tabela 1 Reações adversas em estudos para investigar o tratamento com micofenolato de mofetil em adultos e adolescentes ou provenientes da vigilância pós-comercialização

Reação Adversa			
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
	Frequência	Frequência	Frequência
Infeções e infestações			
Infeções bacterianas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções fúngicas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções protozoárias	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Infeções virais	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasma	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Cancro de pele	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Equimoses	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Leucocitose	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico			
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Depressão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Sonolência	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Cardiopatias			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Vasculopatias			
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Muito raras	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais			
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erucação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Ulceração da boca	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Afeções hepatobiliares			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças renais e urinárias			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Tumores malignos

Os doentes em tratamento com imunossupressores envolvendo associação de medicamentos, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam risco aumentado de desenvolverem linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (ver secção 4.4). Os dados de segurança de 3 anos, obtidos em doentes com transplante renal ou cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de tumores malignos, comparativamente com os dados de 1 ano. Os doentes com transplante hepático foram seguidos durante pelo menos 1 ano, mas durante menos de 3 anos.

Infeções

Todos os doentes tratados com imunossuppressores apresentam risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco aumenta com a carga imunossupressora total (ver secção 4.4). As infeções mais graves foram sépsis, peritonite, meningite, endocardite, tuberculose e infeção micobacteriana atípica. As infeções oportunistas mais frequentes em doentes submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil (2 g ou 3 g diários) com outros imunossuppressores em ensaios clínicos controlados em doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático, seguidos durante pelo menos um ano, foram candidíase mucocutânea, virémia/síndrome CMV e Herpes simplex. A proporção de doentes com virémia/síndrome CMV foi de 13,5%. Foram notificados casos de vírus BK associado a nefropatia, assim como casos de vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com imunossuppressores, incluindo micofenolato de mofetil.

Doenças do sangue e do sistema linfático

As citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil e podem conduzir ou contribuir para a ocorrência de infeções e hemorragias (ver secção 4.4). Foram notificadas agranulocitose e neutropenia, por isso, recomenda-se a monitorização regular de doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplásica e depressão da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil (ver secção 4.4).

Foram observados casos isolados de morfologia anormal dos neutrófilos, incluindo anomalia Pelger-Huët adquirida, em doentes tratados com micofenolato de mofetil. Estas alterações não estão associadas a insuficiência da função dos neutrófilos. Nos exames hematológicos, estas alterações podem sugerir um “desvio para a esquerda” na maturidade dos neutrófilos, o que pode ser erroneamente interpretado como um sinal de infeção em doentes imunodeprimidos, como aqueles em tratamento com micofenolato de mofetil.

Doenças gastrointestinais

As doenças gastrointestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais, frequentemente agravadas com hemorragia, bem como hematémese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de registo. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vómitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e reação anafilática.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Foram notificados casos de aborto espontâneo em doentes expostas ao micofenolato de mofetil, principalmente no primeiro trimestre, ver secção 4.6.

Anomalias congénitas

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, em filhos de doentes expostas ao micofenolato em associação com outros imunossuppressores, ver secção 4.6.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Existiram notificações isoladas de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores, algumas das quais foram fatais. Foram também notificadas bronquiectasias em crianças e adultos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em doentes sob terapêutica com micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossupressores.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Durante os ensaios de registo foi muito frequentemente notificado edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram notificadas com muita frequência.

Na experiência de pós-comercialização foi descrita síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina como uma reação pro-inflamatória paradoxal associada ao micofenolato de mofetil e ácido micofenólico, caracterizada por febre, artralgia, artrite, dor muscular e elevação dos marcadores inflamatórios. Casos descritos na literatura mostraram rápida melhoria após a descontinuação do medicamento.

Populações especiais

População pediátrica

O tipo e a frequência das reações adversas foram avaliados num ensaio clínico de longa duração, que recrutou 33 doentes pediátricos transplantados renais, com idades compreendidas entre os 3 anos e os 18 anos, aos quais foram administrados 23 mg/kg de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia. De maneira geral, o perfil de segurança nestas 33 crianças e adolescentes foi semelhante àquele observado em recetores adultos de transplantes alogénicos de órgãos sólidos.

Foram feitas observações similares noutro ensaio clínico, que recrutou 100 doentes pediátricos com transplante renal com idades compreendidas entre 1 e 18 anos de idade. O tipo e a frequência das reações adversas ocorridas em doentes que receberam 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia, foram comparáveis aos observados em doentes adultos que receberam 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia. Na Tabela 2, abaixo, apresenta-se um resumo das reações adversas mais frequentes:

Tabela 2 **Resumo das reações adversas observadas com maior frequência num ensaio para investigar o micofenolato de mofetil em 100 doentes pediátricos transplantados renais (administração baseada na idade/área de superfície [600 mg/m², até 1 g/m² BID.]**

Reação adversa (MedDRA)	<6 anos (n=33)	6-11 anos (n=34)	12-18 anos (n=33)
Classes de sistemas de órgãos			
Infeções e infestações	Muito frequentes (48,5%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (51,5%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Leucopenia	Muito frequentes (30,3%)	Muito frequentes (29,4%)	Muito frequentes (12,1%)
Anemia	Muito frequentes (51,5%)	Muito frequentes (32,4%)	Muito frequentes (27,3%)
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes (87,9%)	Muito frequentes (67,6%)	Muito frequentes (30,3%)
Vómitos	Muito frequentes (69,7%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (36,4%)

Com base em dados limitados de subconjuntos (i.e. 33 dos 100 doentes), verificou-se uma maior frequência de diarreia grave (frequente, 9,1%) e candidíase mucocutânea (muito frequente, 21,2%) em crianças com menos de 6 anos de idade, em comparação com a coorte pediátrica mais velha, na qual não foram registados casos de diarreia grave (0,0%) e a candidíase mucocutânea foi frequente (7,5%).

A análise da literatura médica disponível sobre doentes pediátricos com transplante hepático e cardíaco revela que o tipo e a frequência das reações adversas notificadas são consistentes com as observadas em doentes pediátricos e adultos após transplante renal.

Dados pós-comercialização muito limitados indicam uma maior frequência das seguintes reações adversas em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos (ver secção 4.4):

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco
- perturbações do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos, e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vómitos.

Os doentes com transplante renal com menos de 2 anos de idade podem estar sujeitos a um risco mais elevado de infeções e acontecimentos respiratórios, em comparação com os doentes mais velhos. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, devido a um número muito limitado de notificações pós-comercialização relativos aos mesmos doentes que sofrem de infeções múltiplas.

Em caso de efeitos indesejáveis, a redução ou interrupção temporária da dose pode ser considerada, se clinicamente necessária.

Idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos), podem apresentar, de uma forma geral, risco aumentado de ocorrência de reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com micofenolato de mofetil como parte de um regime imunossupressor combinado podem apresentar um risco aumentado de certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos por citomegalovírus) e, possivelmente, de hemorragias gastrointestinais e edema pulmonar, em comparação com doentes mais jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram recebidas notificações de sobredosagem com micofenolato de mofetil, a partir de ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na grande maioria destes casos, ou não foram notificados acontecimentos adversos, ou estes estavam em linha com o perfil de segurança conhecido do medicamento e tiveram um desfecho favorável. Contudo, foram observados acontecimentos adversos graves isolados, incluindo um caso fatal, durante a experiência pós-comercialização.

Prevê-se que a sobredosagem com micofenolato de mofetil possa, possivelmente, resultar na supressão intensa do sistema imunitário e aumentar a suscetibilidade a infeções e a supressão da medula óssea (ver secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com micofenolato de mofetil deve ser interrompido ou a dose reduzida (ver secção 4.4).

Não se prevê que a hemodiálise remova quantidades clinicamente significativas de AMF ou GAMF. Os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação entero-hepática do fármaco (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, código ATC: L04AA06

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do AMF. O AMF é um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da IMPDH, inibindo por isso a via *de novo* da síntese do nucleótido da guanosina sem incorporação no ADN. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B em relação à síntese *de novo* das purinas para proliferarem, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias de recurso, o AMF tem efeitos citostáticos mais potentes sobre os linfócitos que sobre outras células. Além da sua inibição da IMPDH e da consequente privação de linfócitos, o AMF também influencia os pontos de controlo celulares responsáveis pela programação metabólica dos linfócitos. Usando células T CD4+, foi demonstrado que o AMF modifica as atividades transcricionais nos linfócitos

passando de um estado proliferativo para processos catabólicos relevantes para o metabolismo e sobrevivência, e conduzindo a um estado letárgico das células T, no qual as células deixam de responder ao seu antígeno específico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o micofenolato de mofetil sofre uma absorção rápida e extensa e uma metabolização pré-sistêmica completa no metabolito ativo AMF. Como foi demonstrado pela supressão da rejeição aguda após o transplante renal, a atividade imunossupressora do micofenolato de mofetil correlaciona-se com a concentração de AMF. A biodisponibilidade média do micofenolato de mofetil administrado por via oral, baseada na AUC do AMF, foi de 94% relativamente ao micofenolato de mofetil administrado por via intravenosa. Os alimentos não tiveram efeito na extensão da absorção (AUC do AMF) do micofenolato de mofetil quando administrado em doses de 1,5 g duas vezes por dia a doentes com transplante renal. No entanto, a C_{max} do AMF diminuiu 40% na presença de alimentos. O micofenolato de mofetil não é mensurável no plasma após administração oral.

Distribuição

Como resultado do ciclo entero-hepático, os aumentos secundários da concentração de AMF no plasma são observados, geralmente, 6 - 12 horas, aproximadamente, após a administração da dose. A administração concomitante da colestiramina (4 g três vezes por dia) está associada a uma redução de aproximadamente 40% da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática.

Em concentrações clinicamente relevantes, o AMF liga-se em 97% à albumina plasmática. No período inicial após o transplante (< 40 dias após o transplante), os doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático apresentaram AUC médias do AMF aproximadamente 30% inferiores e C_{max} aproximadamente 40% inferiores relativamente às observadas no período tardio após o transplante (3 - 6 meses após o transplante).

Biotransformação

O AMF é metabolizado principalmente pela glucuronil-transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronido fenólico inativo do AMF (GAMF). *In vivo*, o GAMF é convertido novamente em AMF livre através da recirculação entero-hepática. Também é formado um pequeno acil-glicuronídeo (AcGAMF). O AcGAMF é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos indesejáveis do micofenolato de mofetil (diarreia, leucopenia).

Eliminação

Uma quantidade negligenciável de substância é excretada sob a forma de AMF (< 1% da dose) na urina. A administração oral de micofenolato de mofetil radiomarcado originou uma recuperação completa da dose administrada, sendo 93% da dose administrada recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (cerca de 87%) da dose administrada é excretada na urina sob a forma de GAMF.

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF. Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

A disposição do AMF depende de vários transportadores. Os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) e a proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2) estão envolvidos na disposição do AMF; as isoformas OATP, a MRP2 e a proteína resistente ao cancro da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar de glicuronídeos. A proteína 1 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP1) também é capaz de transportar o AMF, no

entanto a sua contribuição parece estar limitada ao processo de absorção. No rim, o AMF e os seus metabolitos têm uma potencial interação com os transportadores renais de aniões orgânicos.

A recirculação entero-hepática interfere com a determinação exata dos parâmetros de disposição do AMF; apenas podem ser indicados valores aparentes. Em voluntários saudáveis e doentes com doença autoimune foram observados valores aproximados de depuração de 10,6 l/h e 8,27 l/h, respetivamente, e valores de semivida de 17 h. Em doentes transplantados, os valores médios de depuração foram superiores (variando entre 11,9-34,9 l/h) e os valores médios de semivida mais curtos (5-11 h) havendo pouca diferença entre doentes com transplante renal, hepático ou cardíaco. Em doentes individuais, estes parâmetros de eliminação variaram de acordo com o tipo de tratamento concomitante com outros imunossuppressores, tempo após transplante, concentração plasmática de albumina e função renal. Estes fatores explicam porque se verifica uma exposição reduzida ao micofenolato quando o micofenolato de mofetil é administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.5) e porque as concentrações plasmáticas tendem a aumentar ao longo do tempo em comparação com o que é observado imediatamente após o transplante.

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo), a AUC média do AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) foi 28 - 75% superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou em indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média de GAMF da dose única era 3 - 6 vezes superior em indivíduos com compromisso renal grave que em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou sujeitos saudáveis e normais, de acordo com a eliminação renal conhecida do GAMF. A administração de doses múltiplas de micofenolato de mofetil em doentes com compromisso renal crónico grave não foi estudada. Não existem dados disponíveis referentes a doentes com transplante cardíaco ou hepático com compromisso renal crónico grave.

Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal após o transplante, a AUC_{0-12h} média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC_{0-12h} média do GAMF no plasma foi 2 - 3 vezes superior em relação a doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. Pode ocorrer um aumento transitório da fração livre da concentração plasmática do AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil.

Compromisso hepático

Em voluntários com cirrose alcoólica, os processos de glucuronização hepática do AMF foram relativamente pouco afetados pela doença parenquimatosa hepática. Os efeitos da doença hepática nestes processos dependem provavelmente da doença em particular. A doença hepática com lesão predominantemente biliar, tal como cirrose biliar primária, pode evidenciar um efeito diferente.

População pediátrica

Em 33 doentes pediátricos com transplante alogénico renal, foi estabelecido que a dose prevista para atingir uma AUC_{0-12h} do AMF mais próxima da exposição alvo de 27,2 h·mg/l foi de 600 mg/m², e que as doses calculadas com base na ASC estimada reduziram a variabilidade interindividual (coeficiente de variação, (CV)) em cerca de 10%. Portanto, a dose baseada na ASC é preferível à dose baseada no peso corporal.

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em até 55 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 1 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral. Esta dose originou valores de AUC do AMF semelhantes aos observados em doentes adultos com transplante renal, tratados com micofenolato de mofetil numa dose de 1 g, duas vezes por dia, nos períodos de pós-transplante imediato e tardio, conforme a Tabela 3 abaixo. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários pediátricos foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

Um estudo aberto sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do micofenolato de mofetil oral realizado em doentes pediátricos com transplante hepático incluiu 7 doentes avaliáveis em tratamento concomitante com ciclosporina e corticosteroides. Foi estimada a dose prevista para atingir uma exposição de 58 h-mg/l no período estável após o transplante. A média \pm DP da AUC₀₋₁₂ (ajustada para uma dose de 600 mg/m²) foi de 47,0 \pm 21,8 h-mg/l, a C_{max} ajustada foi de 14,5 \pm 4,21 mg/l, com um tempo mediano até à concentração máxima de 0,75 h. Assim, para atingir a AUC₀₋₁₂ alvo de 58 h-mg/l no período de pós-transplante tardio, teria sido necessária uma dose no intervalo de 740-806 mg/m², duas vezes por dia, na população do estudo.

Uma comparação dos valores de AUC pela dose normalizada de AMF (até 600 mg/m²) em 12 doentes pediátricos com transplante renal, com menos de 6 anos de idade, aos 9 meses após o transplante com aqueles valores em 7 doentes pediátricos com transplante hepático [idade mediana de 17 meses (intervalo: 10-60 meses aquando da inclusão)] aos 6 meses ou mais após o transplante revelaram que, na mesma dose, os valores de AUC foram em média 23% mais baixos nos doentes pediátricos hepáticos em comparação com os doentes pediátricos renais. Isto é consistente com a necessidade de doses mais elevadas em doentes adultos transplantados hepáticos em comparação com doentes adultos transplantados renais para atingir a mesma exposição.

Em doentes adultos transplantados, aos quais foi administrada a mesma dose de micofenolato de mofetil, há exposição semelhante ao AMF entre doentes com transplantes renais e cardíacos. Em linha com a semelhança estabelecida na exposição ao AMF entre doentes pediátricos com transplantes renais e doentes adultos com transplantes renais nas respetivas doses aprovadas, os dados existentes permitem concluir que a exposição ao AMF na dose recomendada será semelhante em doentes pediátricos com transplantes cardíacos e doentes adultos com transplantes cardíacos.

Tabela 3 Parâmetros médios de farmacocinética do AMF calculados por idade e tempo pós-transplante (renal)

Grupo etário (n)		C _{max} Ajustada mg/l ^A média \pm DP	AUC ₀₋₁₂ Ajustada h-mg/l média \pm DP (IC) ^A
Dia 7			
<6 anos	(17)	13,2 \pm 7,16	27,4 \pm 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 anos	(16)	13,1 \pm 6,30	33,2 \pm 12,1 (27,3-39,2)
12-18 anos	(21)	11,7 \pm 10,7	26,3 \pm 9,14 (22,3-30,3) ^D
valor-p ^B		-	-
<2 anos ^C	(6)	10,3 \pm 5,80	22,5 \pm 6,68 (17,2-27,8)
>18 anos	(141)		27,2 \pm 11,6
Mês 3			
<6 anos	(15)	22,7 \pm 10,1	49,7 \pm 18,2
6 - <12 anos	(14) ^E	27,8 \pm 14,3	61,9 \pm 19,6
12-18 anos	(17)	17,9 \pm 9,57	53,6 \pm 20,2 ^F
valor-p ^B		-	-
<2 anos ^C	(4)	23,8 \pm 13,4	47,4 \pm 14,7
>18 anos	(104)		50,3 \pm 23,1
Mês 9			
<6 anos	(12)	30,4 \pm 9,16	60,9 \pm 10,7
6 - <12 anos	(11)	29,2 \pm 12,6	66,8 \pm 21,2
12-18 anos	(14)	18,1 \pm 7,29	56,7 \pm 14,0
valor-p ^B		0,004	-
<2 anos ^C	(4)	25,6 \pm 4,25	55,8 \pm 11,6
>18 anos	(70)		53,5 \pm 18,3

AUC_{0-12h}= área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o tempo 0 h até ao tempo 12 h; IC=intervalo de confiança; C_{max}= concentração máxima; AMF=ácido micofenólico; DP=desvio padrão; n=número de doentes.

^A Nos grupos etários pediátricos, a C_{max} e a AUC_{0-12h} são ajustadas para a dose de 600 mg/m² (intervalos de confiança de 95% [ICs] apenas para a AUC_{0-12h} no Dia 7); no grupo dos adultos, a AUC_{0-12h} é ajustada para a dose de 1 g.

^B O valor-p representa o valor-p combinado para os três principais grupos etários pediátricos e é indicado apenas se for significativo (p<0,05).

^C O grupo etário <2 anos é um subconjunto do grupo <6 anos: não foram feitas comparações estatísticas.

^D n=20.

^E Os dados de um doente não estavam disponíveis devido a erro de amostragem.

^F n=16.

Idosos

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes idosos (≥ 65 anos) quando comparada com os doentes transplantados mais jovens.

Doentes a tomar contraceptivos orais

Um estudo da coadministração do micofenolato de mofetil (1 g duas vezes por dia) e contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol (0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodeno (0,05 mg a 0,10 mg), realizado em 18 mulheres não transplantadas (e não medicadas com outros imunossuppressores) durante 3 ciclos menstruais consecutivos, não revelou influência clinicamente relevante do micofenolato de mofetil na ação supressora da ovulação dos contraceptivos orais. Os níveis séricos de LH, FSH e progesterona não foram afetados significativamente. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos experimentais, o micofenolato de mofetil não se revelou cancerígeno. A dose mais elevada testada nos estudos de carcinogenicidade animal resultou em aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada em doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 a 2 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia.

Dois ensaios de genotoxicidade (ensaio do linfoma de ratinho *in vitro* e teste do micronúcleo de medula óssea de ratinho *in vivo*) revelaram que o micofenolato de mofetil tinha potencial para causar aberrações cromossómicas. Estes efeitos podem ser relacionados com o modo de ação farmacodinâmico, ou seja, a inibição da síntese dos nucleótidos em células sensíveis. Outros testes *in vitro* para deteção de mutações genéticas não demonstraram a existência de atividade genotóxica.

Nos estudos teratológicos no rato e coelho ocorreu reabsorção fetal e malformações no rato com 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnathia e hidrocefalia) e no coelho com 90 mg/kg/dia (incluindo anomalias cardiovasculares e renais, tais como ectopia cordial, rins ectópicos, hérnia do diafragma e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a estes níveis é aproximadamente equivalente ou inferior a 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal, e aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco (ver secção 4.6).

Os sistemas hematopoiético e linfoide foram os primeiros a ser afetados nos estudos toxicológicos com micofenolato de mofetil realizados no rato, ratinho, cão e macaco. Estes efeitos ocorreram a níveis de exposição sistémica que são equivalentes ou inferiores à exposição clínica à dose recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal. Foram observados efeitos gastrointestinais no cão para níveis de exposição sistémica equivalentes ou inferiores à exposição clínica às doses recomendadas. Os efeitos gastrointestinais e renais consistentes com a desidratação foram também observados no macaco com a dose mais elevada (níveis de exposição sistémica equivalente a, ou superior, à exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica do micofenolato de mofetil parece ser consistente com os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos humanos, que agora fornecem dados de maior relevância relativos à população de doentes (ver secção 4.8).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que a substância ativa, AMF, pode representar um risco para as águas subterrâneas através da filtração das margens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

CellCept cápsulas

amido de milho pré-gelificado
croscarmelose sódica
polividona (K-90)
estearato de magnésio

Invólucro capsular

gelatina
indigotina (E132)
óxido de ferro amarelo (E172)
óxido de ferro vermelho (E172)
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro negro (E172)
hidróxido de potássio
laca para revestimento.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fitas contentoras blister de PVC/folha de alumínio

CellCept 250 mg cápsulas: 1 embalagem contém 100 cápsulas (blisters de 10)
 1 embalagem contém 300 cápsulas (blisters de 10)
 embalagem múltipla contendo 300 cápsulas (3 embalagens de 100)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/001 CellCept (100 cápsulas)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 cápsulas)
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3x100) cápsulas, embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 1996
Data da renovação mais recente: 13 de março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de dezembro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de micofenolato de mofetil (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão está indicado, em associação com a ciclosporina e corticosteroides, na profilaxia da rejeição aguda do transplante, em doentes adultos com transplante alogénico renal ou hepático.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas em transplante, devidamente qualificados.

CUIDADO: CELLCEPT SOLUÇÃO INTRAVENOSA NÃO PODE SER ADMINISTRADO POR INJEÇÃO INTRAVENOSA RÁPIDA OU BÓLUS INTRAVENOSO.

Posologia

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão é uma forma farmacêutica alternativa às formas orais de CellCept (cápsulas, comprimidos e pó para suspensão oral) que pode ser administrada por um período de tempo de até 14 dias. A dose inicial de CellCept (micofenolato de mofetil) 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão deverá ser administrada nas 24 horas que se seguem ao transplante.

Adultos

Transplante renal

A dose recomendada de micofenolato de mofetil para perfusão em doentes com transplante renal é de 1 g administrado 2 vezes por dia (dose diária de 2 g).

Transplante hepático

A dose recomendada de micofenolato de mofetil para perfusão em doentes com transplante hepático é de 1 g administrado duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Micofenolato de mofetil por via intravenosa deve ser administrado durante os 4 primeiros dias após o transplante hepático, iniciando-se a administração oral de micofenolato de mofetil, assim que este possa ser tolerado. A dose oral recomendada em doentes com transplante hepático é de 1,5 g administrados duas vezes por dia (dose diária de 3 g).

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de micofenolato de mofetil para perfusão em doentes pediátricos. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis, obtidos com micofenolato de mofetil para perfusão, relativamente a doentes com transplante renal e hepático. Por conseguinte, as indicações pediátricas são apenas abrangidas pelas formulações orais de micofenolato de mofetil.

Utilização em populações especiais

Idosos

A dose recomendada de 1 g duas vezes por dia para doentes com transplante renal ou hepático é adequada para doentes idosos.

Compromisso renal

Deverão ser evitadas doses superiores a 1 g, administradas duas vezes por dia, em doentes com transplante renal com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), após o período pós transplante imediato. Estes doentes devem ser também cuidadosamente observados. Não são necessários ajustes de dose em doentes com função do enxerto tardia no pós-operatório (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com transplante hepático e compromisso renal crónico grave.

Compromisso hepático grave

Não são necessários ajustes de dose em doentes com transplante renal com doença parenquimatosa hepática grave.

Tratamento durante os episódios de rejeição

Adultos

O ácido micofenólico (AMF) é o metabolito ativo do micofenolato de mofetil. A rejeição do transplante renal não provoca alterações na farmacocinética do AMF; não é necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis relativos à rejeição do transplante hepático.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis para o tratamento da rejeição primária ou refratária em doentes pediátricos transplantados.

Modo de administração

Após reconstituição para uma concentração de 6 mg/ml, micofenolato de mofetil 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser administrado por perfusão intravenosa lenta durante um período de 2 horas através de uma veia periférica ou central (ver secção 6.6).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, evite o contacto direto do pó seco ou de soluções preparadas de micofenolato de mofetil 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão com a pele ou membranas mucosas. Se ocorrer contacto, lave muito bem com sabão e água; lave os olhos com água limpa em abundância.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- CellCept não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetil, ácido micofenólico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Foram observadas reações de hipersensibilidade a este medicamento (ver secção 4.8).
- O tratamento não deve ser administrado a doentes alérgicos ao polissorbato 80.
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem que antes se apresente o resultado de um teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias

Os doentes em tratamento com regimes imunossupressores envolvendo associações de medicamentos, incluindo CellCept, correm risco aumentado de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele (ver secção 4.8). O risco parece estar relacionado com a intensidade e duração do efeito imunossupressor e não com o uso de qualquer agente específico.

Como conselho geral para minimizar o risco de ocorrência de cancro de pele, a exposição aos raios solares e às radiações UV deverá ser condicionada pela utilização de roupa protetora e pela aplicação de um protetor solar com elevado índice de proteção.

Infeções

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam risco aumentado de infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), infeções fatais e sépsis (ver secção 4.8). Tais infeções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou de hepatite C e de infeções causadas por poliomavírus (vírus BK associado a nefropatia, vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva, LMP). Foram notificados casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou hepatite C em doentes portadores tratados com imunossupressores. Estas infeções são frequentemente relacionadas com uma elevada carga imunossupressiva total e podem conduzir a estados graves ou fatais que os médicos deverão considerar no diagnóstico diferencial dos doentes imunodeprimidos com deterioração da função renal ou com sintomas neurológicos. O ácido micofenólico tem um efeito citostático nos linfócitos B e T, por isso pode ocorrer um aumento da gravidade de COVID-19, e deve ser considerada ação clínica apropriada.

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em associação com infeções recorrentes em doentes em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossupressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a que os níveis séricos de IgG voltassem ao normal. Devem dosear-se as imunoglobulinas séricas dos doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que desenvolvem infeções recorrentes. Nos casos de hipogamaglobulinemia sustentada e clinicamente relevante, deve considerar-se intervenção clínica adequada tendo em conta os efeitos citostáticos potentes do ácido micofenólico sobre os linfócitos T e B.

Existem casos publicados de bronquiectasias em adultos e crianças em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossupressores. Em alguns destes casos, a troca de

micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a uma melhoria dos sintomas respiratórios. O risco de bronquiectasias pode estar associado à hipogamaglobulinemia ou a um efeito direto sobre o pulmão. Foram também notificados casos isolados de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Recomenda-se investigação dos casos em que os doentes desenvolvam sintomas pulmonares persistentes, tais como tosse e dispneia.

Sistema sanguíneo e imunitário

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser monitorizados para despiste da neutropenia que pode estar relacionada com o próprio tratamento, com a medicação concomitante, infeções virais ou com uma associação destas causas. Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil deverão realizar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro meses de tratamento e, a seguir, mensalmente ao longo do primeiro ano. Se houver desenvolvimento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\text{microL}$), pode ser adequado interromper ou descontinuar o tratamento com micofenolato de mofetil.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossupressores. Desconhece-se o mecanismo da AEP induzida pelo micofenolato de mofetil. Com a redução da dose ou descontinuação do tratamento com micofenolato de mofetil, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com micofenolato de mofetil só devem ser efetuadas sob supervisão adequada, de modo a minimizar o risco de rejeição do enxerto (ver secção 4.8).

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser instruídos a notificar imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetil, a vacinação pode ser menos eficaz, devendo evitar-se a utilização de vacinas produzidas a partir de organismos vivos atenuados (ver secção 4.5). A administração da vacina da gripe poderá ser útil. O médico deverá consultar as diretrizes nacionais relativas ao esquema de vacinação da gripe.

Gastrointestinal

O micofenolato de mofetil tem sido associado a um aumento da incidência de efeitos adversos no aparelho digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração, hemorragias e perfuração do trato gastrointestinal. O tratamento deverá ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

O micofenolato é um inibidor da desidrogenase da inosina-monofosfato (IMPDH). Por conseguinte, deve ser evitado em doentes com deficiência hereditária, rara, em hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGPRT), tais como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas de associação de regimes que contenham imunossupressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo colestiramina, antibióticos) deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos do micofenolato e a sua eficácia (ver também secção 4.5). Pensa-se que ocorrerá circulação entero-hepática após a administração intravenosa de micofenolato de mofetil.

Recomenda-se que o micofenolato de mofetil não deva ser administrado concomitantemente com azatioprina, uma vez que esta associação ainda não foi estudada.

A relação risco/benefício do micofenolato de mofetil em associação com sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

Monitorização terapêutica do fármaco

A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

Populações especiais

Os doentes idosos podem apresentar risco aumentado de reações adversas, tais como certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos pelo citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com indivíduos mais jovens (ver secção 4.8).

Efeitos teratogénicos

O micofenolato é um teratogénico humano potente. Foram notificados abortos espontâneos (taxa de 45% a 49 %) e malformações congénitas (taxa estimada de 23% a 27%) após exposição ao micofenolato de mofetil durante a gravidez. Por conseguinte, o tratamento está contra-indicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e seguir as recomendações apresentadas na secção 4.6 (por ex. métodos contraceptivos, testes de gravidez) antes, durante e após a terapêutica com micofenolato de mofetil. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato de mofetil têm conhecimento do risco de lesão para o bebé, da necessidade de contraceção eficaz e da necessidade de consultar imediatamente o médico se houver uma possibilidade de gravidez.

Contraceção (ver secção 4.6)

Devido à existência de evidência clínica robusta que demonstra um risco elevado de aborto e de malformações congénitas quando o micofenolato de mofetil é utilizado na gravidez, devem ser feitos todos os esforços para evitar uma gravidez durante o tratamento. Desta forma, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica com micofenolato de mofetil, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se o método de contraceção escolhido for a abstinência. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares para minimizar a possibilidade de falha da contraceção e de gravidez não planeada.

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

Materiais educacionais

De forma a ajudar os doentes a evitar a exposição fetal ao micofenolato e a fornecer informação de segurança importante adicional, o titular da Autorização de Introdução no Mercado irá fornecer materiais educacionais aos profissionais de saúde. Os materiais educacionais irão reforçar as advertências sobre a teratogenicidade do micofenolato, prestar aconselhamento na contraceção antes do início da terapêutica e orientação sobre a necessidade de testes de gravidez. O médico deverá fornecer informação completa sobre o risco teratogénico e as medidas de prevenção da gravidez a mulheres com potencial para engravidar e, conforme apropriado, aos doentes do sexo masculino.

Precauções adicionais

Os doentes não devem doar sangue durante a terapêutica ou pelo menos durante as 6 semanas após a descontinuação do micofenolato de mofetil. Os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato de mofetil.

Teor em polissorbato

Este medicamento contém 25 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores, quando o micofenolato de mofetil foi administrado com aciclovir em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico do AMF) foram mínimas (o GAMF aumentou em 8%) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações plasmáticas do GAMF se encontram aumentadas em caso de compromisso renal, tal como as concentrações de aciclovir, existe potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou para os seus pró-fármacos (por exemplo, valaciclovir), competirem pela secreção tubular e poderão ocorrer posteriormente aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

Medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática (por exemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Deve-se ter cuidado com os medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática dado o seu potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Colestiramina

Após a administração de 1,5 g de micofenolato de mofetil em dose única a indivíduos saudáveis e normais previamente tratados com 4 g de colestiramina três vezes por dia, durante 4 dias, verificou-se uma redução de 40% na AUC do AMF (ver secção 4.4 e secção 5.2). Deve-se ter precaução durante a administração concomitante dado o potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Ciclosporina A

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil.

No entanto, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, deve ser esperado um aumento de cerca de 30% na AUC do AMF. A CsA interfere com a reciclagem entero-hepática do AMF, o que resulta na redução da exposição em 30 - 50% ao AMF em doentes com transplante renal tratados com micofenolato de mofetil e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4). Por outro lado, alterações na exposição ao AMF devem ser expectáveis quando os doentes trocam de CsA para um dos imunossuppressores que não interferem com o ciclo entero-hepático do AMF.

Os antibióticos que eliminam bactérias produtoras de β -glucuronidase no intestino (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e antibióticos da classe das penicilinas) podem interferir com a recirculação entero-hepática do GAMF/AMF e, conseqüentemente, originar uma exposição ao AMF sistémica diminuída. Está disponível informação sobre os seguintes antibióticos:

Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

Em doentes com transplante renal, foram notificadas reduções de cerca de 50 % das concentrações pré-dose (mínima) de AMF nos dias imediatamente a seguir ao início do tratamento com ciprofloxacina oral ou amoxicilina mais ácido clavulânico. Este efeito teve tendência a diminuir com a utilização continuada do antibiótico e a terminar poucos dias após a descontinuação do antibiótico. A alteração do nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao AMF. Como tal, normalmente não deverá ser necessária uma modificação da dose de micofenolato de mofetil na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica rigorosa durante a associação e imediatamente após o tratamento com o antibiótico.

Norfloxacina e metronidazol

Em voluntários saudáveis, não se observou interação significativa quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com norfloxacina ou metronidazol separadamente. No entanto, a associação de norfloxacina com metronidazol diminuiu a exposição ao AMF em aproximadamente 30%, após dose única de micofenolato de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

Medicamentos que afetam a glucuronidação (por exemplo, isavuconazol, telmisartan)

A administração concomitante de medicamentos que afetam a glucuronidação do AMF pode alterar a exposição ao AMF. Recomenda-se, por isso, precaução na administração concomitante destes medicamentos com micofenolato de mofetil.

Isavuconazol

Foi observado um aumento da exposição ($AUC_{0-\infty}$) ao AMF em 35% com a administração concomitante de isavuconazol.

Telmisartan

A administração concomitante de telmisartan e micofenolato de mofetil resultou numa redução de aproximadamente 30% das concentrações de AMF. O telmisartan altera a eliminação do AMF ao aumentar a expressão do PPAR gama (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), que por sua vez resulta numa expressão e atividade aumentada da isoforma 1A9 da uridina difosfato glucoroniltransferase (UGT1A9). Ao comparar taxas de rejeição de transplantes, taxas de perda de enxerto ou perfis de reações adversas entre doentes em tratamento com micofenolato de mofetil com e sem terapêutica concomitante com telmisartan, não se observaram consequências clínicas da farmacocinética de interações fármaco-fármaco.

Ganciclovir

Com base nos resultados dos ensaios de administração em dose única de doses recomendadas de micofenolato de mofetil oral e de ganciclovir intravenoso, e com base nos efeitos conhecidos do compromisso renal na farmacocinética do micofenolato de mofetil (ver secção 4.2) e do ganciclovir, prevê-se que a coadministração destes fármacos (que competem para os mecanismos de secreção tubular renal) resulte no aumento da concentração do GAMF e do ganciclovir. Não se prevê alteração substancial na farmacocinética do AMF e não é necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil. Em doentes com compromisso renal nos quais o micofenolato de mofetil e o ganciclovir ou os seus pró-fármacos, por exemplo, valganciclovir, são coadministrados, deverão ser respeitadas as recomendações posológicas para o ganciclovir e os doentes deverão ser cuidadosamente controlados.

Contraceptivos orais

A farmacodinâmica e farmacocinética dos contraceptivos orais não foram afetadas num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 5.2).

Rifampicina

Em doentes que não tomem ciclosporina, a administração concomitante de micofenolato de mofetil e rifampicina originou uma diminuição da exposição ao AMF (AUC_{0-12h}) de 18% a 70%. Recomenda-se a monitorização dos níveis de exposição ao AMF e o ajuste das doses de micofenolato de mofetil em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

Sevelâmero

Quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com sevelâmero, foi observada diminuição da C_{max} e da AUC_{0-12h} do AMF em, respetivamente, 30% e 25%, sem quaisquer consequências clínicas (i.e., rejeição do enxerto). No entanto, recomenda-se a administração de micofenolato de mofetil pelo menos uma hora antes ou três horas após a toma de sevelâmero, de modo a minimizar o impacto na absorção do AMF. Não existem dados sobre micofenolato de mofetil com outros fixadores de fósforo que não o sevelâmero.

Tacrolímus

Em doentes com transplante hepático a iniciarem micofenolato de mofetil e tacrolímus, a AUC e C_{max} do AMF, o metabolito ativo do micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela coadministração com tacrolímus. Por outro lado, verificou-se um aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolímus quando doses múltiplas de micofenolato de mofetil (1,5 g duas vezes por dia) foram administradas a doentes com transplante hepático em tratamento com tacrolímus. No entanto, em doentes com transplante renal, a concentração de tacrolímus não parece ser alterada pelo micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4).

Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de micro-organismos vivos atenuados a doentes com resposta imunitária diminuída. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (ver também secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações potenciais

A coadministração de probenecide com micofenolato de mofetil em macacos eleva o AUC plasmático do GAMF em 3 vezes. Desta forma, outras substâncias conhecidas por sofrerem secreção tubular renal podem competir com o GAMF, e assim elevarem as concentrações plasmáticas de GAMF ou de outras substâncias que sofram também secreção tubular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A gravidez deve ser evitada durante a utilização de micofenolato de mofetil. Por isso, mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se a abstinência for o método de contraceção escolhido. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares.

Gravidez

O micofenolato de mofetil está contraindicado durante a gravidez exceto se não houver um tratamento alternativo adequado para prevenir a rejeição do transplante. O tratamento não deve ser iniciado até ser apresentado um resultado negativo do teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.3).

As doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo têm de ser informadas do aumento do risco de abortos e malformações congénitas no início do tratamento e têm de ser aconselhadas relativamente à prevenção e planeamento da gravidez.

Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar dois resultados negativos para um teste de gravidez serológico ou de urina, com uma sensibilidade de pelo menos 25 mUI/ml, de modo a excluir a exposição não intencional de um embrião ao micofenolato. Recomenda-se que o segundo teste seja feito 8 –10 dias depois do primeiro teste. Nos transplantes de dadores cadáveres, se não for possível realizar dois testes com 8 –10 dias de intervalo antes do início do tratamento (devido ao período de disponibilidade do órgão para transplante) tem de ser realizado um teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento e outro teste 8 –10 dias mais tarde. Os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após conhecimento de qualquer intervalo na contraceção). Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com a doente. As doentes deverão ser instruídas para consultarem imediatamente o seu médico se engravidarem.

O micofenolato é um teratogénico humano potente, que apresenta um risco aumentado de abortos espontâneos e malformações congénitas no caso de exposição durante a gravidez;

- Foram notificados abortos espontâneos em 45 a 49% das mulheres grávidas expostas ao micofenolato de mofetil, em comparação a uma taxa notificada entre 12 e 33% em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil.
- Tendo por base notificações publicadas na literatura, ocorreram malformações em 23 a 27% dos nados-vivos em mulheres expostas ao micofenolato de mofetil durante a gravidez (em comparação com 2 a 3% dos nados-vivos na população geral e de, aproximadamente, 4 a 5% dos nados-vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em filhos de doentes expostas ao micofenolato durante a gravidez, em associação com outros imunossuppressores. As seguintes malformações foram notificadas mais frequentemente:

- Alterações do ouvido (por ex. má formação ou ausência do ouvido externo), atresia do canal auditivo externo (ouvido médio);
- Malformações faciais tais como lábio leporino, fenda palatina, micrognatismo e hipertelorismo orbital;
- Alterações do olho (por ex. coloboma);
- Cardiopatias congénitas tais como defeitos do septo interauricular e interventricular;
- Malformações dos dedos (por ex. polidactilia, sindactilia);
- Malformações traqueoesofágicas (por ex. atresia do esófago);
- Malformações do sistema nervoso, tais como espinha bífida;
- Malformações renais.

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

- Microftalmia;
- Quisto no plexo coroideu congénito;
- Agenesia do septo pelúcido;
- Agenesia do nervo olfativo.

Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados limitados mostram que o ácido micofenólico é excretado no leite humano. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves com ácido micofenólico em lactentes, o tratamento está contraindicado em mães a amamentar (ver secção 4.3).

Homens

A evidência clínica limitada disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após exposição paterna ao micofenolato de mofetil.

O AMF é um potente teratógeno. Não se sabe se o AMF está presente no sêmen. Estimativas com base em dados obtidos em animais mostram que a quantidade máxima de AMF que poderá eventualmente ser transferida para a mulher é tão reduzida que seria improvável que tivesse algum efeito. Em estudos com animais, o micofenolato demonstrou ser genotóxico em concentrações que excedem a exposição terapêutica humana apenas por pequenas margens, pelo que o risco de efeito genotóxico nas células do esperma não pode ser completamente excluído.

Por isso, são recomendadas as seguintes medidas de precaução: recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras do sexo feminino utilizem contraceção segura durante o tratamento do doente do sexo masculino e até pelo menos 90 dias após o fim do tratamento com micofenolato de mofetil. Os doentes do sexo masculino com potencial reprodutivo devem ser alertados e devem discutir com um profissional de saúde qualificado sobre os potenciais riscos de conceber uma criança.

Fertilidade

O micofenolato de mofetil não afetou a fertilidade do rato macho em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistémica a esta dose representa 2 a 3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia. Num estudo sobre a fertilidade e reprodução realizado no rato fêmea, as doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformações (incluindo anoftalmia, agnata e hidrocefalia) na primeira geração de crias, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a esta dose foi aproximadamente 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia. Não se verificam efeitos sobre os parâmetros de fertilidade e reprodução nas fêmeas com crias ou na geração seguinte.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O micofenolato de mofetil tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento pode causar sonolência, confusão, tonturas, tremores ou hipotensão e, por isso, os doentes são aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Diarreia (até 52,6%), leucopenia (até 45,8%), infeções bacterianas (até 39,9%) e vômitos (até 39,1%) foram algumas das reações adversas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com ciclosporina e corticosteroides. Também houve evidência de uma maior incidência de certos tipos de infeções (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e

muito raras (<1/10 000). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

Tabela 1 Reações adversas em estudos para investigar o tratamento com micofenolato de mofetil em adultos e adolescentes ou provenientes da vigilância pós-comercialização

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)		
	Frequência	Frequência
Infeções e infestações		
Infeções bacterianas	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções fúngicas	Frequentes	Muito frequentes
Infeções protozoárias	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Infeções virais	Muito frequentes	Muito frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)		
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasma	Frequentes	Frequentes
Cancro de pele	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Equimoses	Frequentes	Frequentes
Leucocitose	Frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Acidose	Frequentes	Frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes

Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Transplante renal	Transplante hepático
Depressão	Frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonia	Frequentes	Frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes
Sonolência	Frequentes	Frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Cardiopatias		
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes
Vasculopatias		
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Muito raras
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Muito raras	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais		
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes
Eructação	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes

Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Transplante renal	Transplante hepático
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes
Ulçeração da boca	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário		
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras
Afeções hepatobiliares		
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Acne	Frequentes	Frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	Frequentes	Frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes
Doenças renais e urinárias		
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes
Síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes

As reações adversas atribuídas à perfusão venosa periférica foram flebite e trombose, ambas observadas em 4% dos doentes tratados com CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Descrição de reações adversas selecionadas

Tumores malignos

Os doentes em tratamento com regimes imunossupressores envolvendo associações de medicamentos, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam maior risco de desenvolverem linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele (ver secção 4.4). Os dados de segurança de 3 anos, obtidos em doentes com transplante renal não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de tumores malignos, comparativamente com os dados de 1 ano. Os doentes com transplante hepático foram seguidos durante pelo menos 1 ano, mas durante menos de 3 anos.

Infeções

Todos os doentes tratados com imunossupressores apresentam risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco aumenta com a carga imunossupressora total (ver secção 4.4). As infeções mais graves foram sépsis, peritonite, meningite, endocardite, tuberculose e infeção micobacteriana atípica. As infeções oportunistas mais frequentes em doentes submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil (2 g ou 3 g diários) com outros imunossupressores em ensaios clínicos controlados em doentes com transplante renal ou hepático, seguidos durante pelo menos um ano, foram candidíase mucocutânea, virémia/síndrome CMV e Herpes simplex. A proporção de doentes com virémia/síndrome CMV foi de 13,5%. Foram notificados casos de vírus BK associado a nefropatia, assim como casos de vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com imunossupressores, incluindo micofenolato de mofetil.

Doenças do sangue e do sistema linfático

As citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil e podem conduzir ou contribuir para a ocorrência de infeções e hemorragias (ver secção 4.4). Foram notificadas agranulocitose e neutropenia, por isso, recomenda-se a monitorização regular de doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplástica e depressão da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil (ver secção 4.4).

Foram observados casos isolados de morfologia anormal dos neutrófilos, incluindo anomalia Pelger-Huët adquirida, em doentes tratados com micofenolato de mofetil. Estas alterações não estão associadas a insuficiência da função dos neutrófilos. Nos exames hematológicos, estas alterações podem sugerir um “desvio para a esquerda” na maturidade dos neutrófilos, o que pode ser erroneamente interpretado como um sinal de infeção em doentes imunodeprimidos, como aqueles em tratamento com micofenolato de mofetil.

Doenças gastrointestinais

As doenças gastrointestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais, frequentemente agravadas com hemorragia, bem como hematémese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de registo. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vômitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e reação anafilática.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Foram notificados casos de aborto espontâneo em doentes expostas ao micofenolato de mofetil, principalmente no primeiro trimestre, ver secção 4.6.

Anomalias congénitas

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, em filhos de doentes expostas ao micofenolato em associação com outros imunossuppressores, ver secção 4.6.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Existiram notificações isoladas de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores, algumas das quais foram fatais. Foram também notificadas bronquiectasias em crianças e adultos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em doentes sob terapêutica com micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossuppressores.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Durante os ensaios de registo foi muito frequentemente notificado edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram notificadas com muita frequência.

Na experiência de pós-comercialização foi descrita síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina como uma reação pro-inflamatória paradoxal associada ao micofenolato de mofetil e ácido micofenólico, caracterizada por febre, artralgia, artrite, dor muscular e elevação dos marcadores inflamatórios. Casos descritos na literatura mostraram rápida melhoria após a descontinuação do medicamento.

Populações especiais

Idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos), apresentam, de uma forma geral, risco aumentado de desenvolverem reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com micofenolato de mofetil como parte de um regime imunossupressor combinado podem apresentar risco aumentado de desenvolverem certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos por citomegalovírus) e, possivelmente, hemorragias gastrointestinais e edema pulmonar em comparação com doentes mais jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram recebidas notificações de sobredosagem com micofenolato de mofetil, a partir de ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na maioria destes casos, não foram notificados acontecimentos adversos. Nos casos de sobredosagem em que foram notificados acontecimentos adversos, estes enquadram-se no perfil de segurança conhecido do medicamento.

Prevê-se que a sobredosagem com micofenolato de mofetil possa, possivelmente, resultar na supressão intensa do sistema imunitário e aumentar a suscetibilidade a infecções e a supressão da medula óssea (ver secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com micofenolato de mofetil deve ser interrompido ou a dose reduzida (ver secção 4.4).

Não se prevê que a hemodiálise remova quantidades clinicamente significativas de AMF ou GAMF. Os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação entero-hepática do fármaco (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, código ATC: L04AA06

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do AMF. O AMF é um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da IMPDH, inibindo por isso a via *de novo* da síntese do nucleótido da guanosina sem incorporação no ADN. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B em relação à síntese *de novo* das purinas para proliferarem, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias de recurso, o AMF tem efeitos citostáticos mais potentes sobre os linfócitos que sobre outras células. Além da sua inibição da IMPDH e da consequente privação de linfócitos, o AMF também influencia os pontos de controlo celulares responsáveis pela programação metabólica dos linfócitos. Usando células T CD4+, foi demonstrado que o AMF modifica as atividades transcricionais nos linfócitos passando de um estado proliferativo para processos catabólicos relevantes para o metabolismo e sobrevivência, e conduzindo a um estado letárgico das células T, no qual as células deixam de responder ao seu antigénio específico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após administração intravenosa, o micofenolato de mofetil sofre uma absorção rápida e uma metabolização completa no metabolito ativo AMF. Em concentrações clinicamente relevantes, o AMF liga-se em 97% à albumina plasmática. O micofenolato de mofetil pode ser determinado sistemicamente durante a perfusão intravenosa.

Como resultado do ciclo entero-hepático, os aumentos secundários da concentração do AMF no plasma são observados, geralmente, 6-12 horas aproximadamente após a administração da dose. A administração concomitante da colestiramina (4 g, três vezes por dia) está associada a uma redução de, aproximadamente, 40%, da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática.

No período inicial após o transplante (< 40 dias após o transplante), os doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático apresentaram AUC médias do AMF aproximadamente 30% inferiores e C_{max} aproximadamente 40% inferiores relativamente às observadas no período tardio após o transplante (3 - 6 meses após o transplante).

Biotransformação

O AMF é metabolizado principalmente pela glucuronil-transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronido fenólico inativo do AMF (GAMF). *In vivo*, o GAMF é convertido novamente em AMF livre através da recirculação entero-hepática. Também é formado um pequeno acil-glicuronídeo (AcGAMF). O AcGAMF é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos indesejáveis do micofenolato de mofetil (diarreia, leucopenia).

Eliminação

Uma quantidade negligenciável de substância é excretada sob a forma de AMF (< 1% da dose) na urina. A administração oral de micofenolato de mofetil radiomarcado originou uma recuperação completa da dose administrada, sendo 93% da dose administrada recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (cerca de 87%) da dose administrada é excretada na urina sob a forma de GAMF.

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF. Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

A disposição do AMF depende de vários transportadores. Os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) e a proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2) estão envolvidos na disposição do AMF; as isoformas OATP, a MRP2 e a proteína resistente ao cancro da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar de glicuronídeos. A proteína 1 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP1) também é capaz de transportar o AMF, no entanto a sua contribuição parece estar limitada ao processo de absorção. No rim, o AMF e os seus metabolitos têm uma potencial interação com os transportadores renais de aniões orgânicos.

A recirculação entero-hepática interfere com a determinação exata dos parâmetros de disposição do AMF; apenas podem ser indicados valores aparentes. Em voluntários saudáveis e doentes com doença autoimune foram observados valores aproximados de depuração de 10,6 l/h e 8,27 l/h, respetivamente, e valores de semivida de 17 h. Em doentes transplantados, os valores médios de depuração foram superiores (variando entre 11,9-34,9 l/h) e os valores médios de semivida mais curtos (5-11 h) havendo pouca diferença entre doentes com transplante renal, hepático ou cardíaco. Em doentes individuais, estes parâmetros de eliminação variaram de acordo com o tipo de tratamento concomitante com outros imunossuppressores, tempo após transplante, concentração plasmática de albumina e função renal. Estes fatores explicam porque se verifica uma exposição reduzida ao micofenolato quando o micofenolato de mofetil é administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.5) e porque as concentrações plasmáticas tendem a aumentar ao longo do tempo em comparação com o que é observado imediatamente após o transplante.

Equivalência com formas de administração oral

Os valores da AUC do AMF, obtidos após administração de 1 g, duas vezes por dia, de micofenolato de mofetil por via intravenosa a doentes com transplante renal no período inicial após o transplante, são comparáveis aos observados após administração de 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes, por dia por via oral. Em doentes com transplante hepático, a administração de 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via intravenosa seguido de 1,5 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral, originou valores da AUC do AMF semelhantes aos obtidos em doentes com transplante renal aos quais foi administrado 1 g de micofenolato de mofetil duas vezes por dia.

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo), a AUC média do AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), foi 28-75% superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou em indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média do GAMF correspondente à dose única, foi 3-6 vezes superior em indivíduos com compromisso renal grave do que em indivíduos com compromisso

renal ligeiro ou indivíduos saudáveis e normais, de acordo com a eliminação renal conhecida do GAMF. A administração de doses múltiplas de micofenolato de mofetil em doentes com compromisso renal crónico grave não foi estudada. Não existem dados disponíveis referentes a doentes com transplante hepático com compromisso renal crónico grave.

Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal no pós-transplante, a $AUC_{0-12\text{ h}}$ média do AMF foi comparável à observada em doentes transplantados sem função tardia do enxerto. A $AUC_{0-12\text{ h}}$ média do GAMF no plasma foi 2-3 vezes superior em relação aos doentes transplantados sem função tardia do enxerto. Pode ocorrer um aumento transitório da fração livre da concentração plasmática de AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil.

Compromisso hepático

Em voluntários com cirrose alcoólica, os processos de glucuronização hepática do AMF foram relativamente pouco afetados pela doença parenquimatosa hepática. Os efeitos da doença hepática nestes processos dependem provavelmente da doença em particular. A doença hepática com lesão predominantemente biliar, tal como cirrose biliar primária, pode evidenciar um efeito diferente.

Idosos

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes idosos (≥ 65 anos) quando comparada com os doentes transplantados mais jovens.

Doentes a tomar contraceptivos orais

Um estudo da coadministração do micofenolato de mofetil (1 g duas vezes por dia) e contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol (0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodeno (0,05 mg a 0,10 mg), realizado em 18 mulheres não transplantadas (e não medicadas com outros imunossuppressores) durante 3 ciclos menstruais consecutivos, não revelou influência clinicamente relevante do micofenolato de mofetil na ação supressora da ovulação dos contraceptivos orais. Os níveis séricos de LH, FSH e progesterona não foram afetados significativamente. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos experimentais, o micofenolato de mofetil não se revelou cancerígeno. A dose mais elevada testada nos estudos de carcinogenicidade animal resultou em aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de 2 g/dia.

Dois ensaios de genotoxicidade (ensaio do linfoma de ratinho *in vitro* e teste do micronúcleo de medula óssea de ratinho *in vivo*) revelaram que o micofenolato de mofetil tinha potencial para causar aberrações cromossómicas. Estes efeitos podem ser relacionados com o modo de ação farmacodinâmico, ou seja, a inibição da síntese dos nucleótidos em células sensíveis. Outros testes *in vitro* para deteção de mutações genéticas não demonstraram a existência de atividade genotóxica.

Nos estudos teratológicos, no rato e coelho, ocorreu reabsorção fetal e malformações no rato com 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnathia e hidrocefalia) e no coelho, com 90 mg/kg/dia (incluindo anomalias cardiovasculares e renais, tais como ectopia cordial, rins ectópicos, hérnia do diafragma e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a estes níveis é, aproximadamente, equivalente ou inferior 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia (ver secção 4.6).

Os sistemas hematopoiético e linfóide foram os primeiros a ser afetados nos estudos toxicológicos com micofenolato de mofetil, realizados no rato, ratinho, cão e macaco. Estes efeitos ocorreram a níveis de exposição sistémica que são equivalentes ou inferiores à exposição clínica à dose recomendada de 2 g/dia. Foram observados efeitos gastrointestinais no cão, para níveis de exposição sistémica equivalentes ou inferior à exposição clínica obtida com as doses recomendadas. Os efeitos gastrointestinais e renais consistentes com a desidratação foram também observados no macaco com a dose mais elevada (níveis de exposição sistémica equivalente a ou superior à exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica do micofenolato de mofetil parece ser consistente com os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos, que agora fornecem dados de maior relevância relativos à população de doentes (ver secção 4.8).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que a substância ativa, AMF, pode representar um risco para as águas subterrâneas através da filtração das margens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
polissorbato 80
ácido cítrico
ácido clorídrico
cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

A solução de perfusão de CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão não deve ser misturada nem administrada concomitantemente pelo mesmo catéter com outros medicamentos de administração intravenosa, nem com pré-misturas para perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó para concentrado para solução para perfusão: 3 anos.

Solução reconstituída e solução para perfusão: Se a solução para perfusão não for preparada imediatamente antes da administração, a administração da solução para perfusão deverá ser iniciada nas 3 horas que se seguem à reconstituição e diluição do medicamento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó para concentrado para solução para perfusão: Não conservar acima de 30°C.

Solução reconstituída e solução para perfusão: Conservar a 15 – 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de 20 ml de vidro transparente do Tipo I, com rolha de borracha butílica cinzenta, selo de alumínio e fecho não roscado de plástico. CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão encontra-se disponível em embalagens contendo 4 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para perfusão (6 mg/ml)

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão não contém conservantes antibacterianos, pelo que a sua reconstituição e diluição deve ser realizada em condições de assepsia.

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão deve ser preparado em duas etapas: a primeira consiste na etapa de reconstituição com solução de glucose a 5% para perfusão, e a segunda consiste na etapa de diluição com solução de glucose a 5% para perfusão. Segue-se uma descrição pormenorizada do modo de preparação:

Etapa 1

- a) Para preparar cada dose de 1 g são necessários dois frascos para injetáveis de CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Reconstituir o conteúdo de cada frasco para injetáveis injetando 14 ml da solução de glucose a 5% para perfusão intravenosa.
- b) Agitar suavemente o frasco para injetáveis para dissolver o medicamento, de forma a obter uma solução ligeiramente amarelada.
- c) Verificar se a solução resultante apresenta partículas ou coloração antes de prosseguir a diluição. Rejeitar o frasco para injetáveis no caso de se observarem partículas em suspensão ou coloração.

Etapa 2

- a) Diluir os dois frascos para injetáveis anteriormente reconstituídos (aproximadamente 2 x 15 ml) em 140 ml de solução de glucose a 5% para perfusão. A concentração final da solução é de 6 mg de micofenolato de mofetil/ml.
- b) Verificar se a solução de perfusão resultante apresenta partículas em suspensão ou coloração e rejeitar a solução para perfusão caso se verifique qualquer uma das situações atrás descritas.

Se a solução para perfusão não for preparada imediatamente antes da administração, o início da administração da solução para perfusão deverá ser feito nas 3 horas que se seguem à reconstituição e diluição do medicamento. Manter as soluções a 15 – 30°C.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/005 CellCept (4 frascos para injetáveis)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 1996.

Data da renovação mais recente: 13 de março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de dezembro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 35 g de micofenolato de mofetil em 110 g de pó para suspensão oral. 5 ml da suspensão reconstituída contém 1 g de micofenolato de mofetil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral está indicado, em associação com a ciclosporina e corticosteroides, na profilaxia da rejeição aguda do transplante, em doentes adultos e pediátricos (entre 1e 18 anos de idade) com transplante alogénico renal, cardíaco ou hepático.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas em transplante, devidamente qualificados.

Posologia

Adultos

Transplante renal

O tratamento com 1 g/5 ml pó para suspensão oral deverá ser iniciado nas 72 horas que se seguem ao transplante. A dose recomendada em doentes com transplante renal é de 1 g, 2 vezes por dia (dose diária de 2 g), isto é, 5 ml de suspensão oral, 2 vezes por dia.

Transplante cardíaco

O tratamento deve ser iniciado nos 5 dias que se seguem ao transplante. A dose recomendada nos doentes com transplante cardíaco é de 1,5 g, 2 vezes por dia (dose diária de 3 g).

Transplante hepático

O tratamento com micofenolato de mofetil por via intravenosa deve ser administrado durante os 4 primeiros dias após o transplante hepático, iniciando-se a administração oral de micofenolato de mofetil, assim que este possa ser tolerado. A dose oral recomendada em doentes com transplante hepático é de 1,5 g administrados duas vezes por dia (dose diária de 3 g).

População pediátrica (com idade entre 1 e 18 anos)

A informação sobre a posologia pediátrica nesta secção aplica-se a todas as formulações orais dentro da gama de medicamentos que contém micofenolato de mofetil, conforme apropriado. Formulações orais diferentes não devem ser substituídas sem supervisão clínica.

A dose inicial de micofenolato de mofetil recomendada para doentes pediátricos transplantados renais, cardíacos e hepáticos é de 600 mg/m² (de área de superfície corporal (ASC)), administrada oralmente duas vezes por dia (dose diária total inicial não deve exceder 2 g ou 10 ml de suspensão oral).

A dose e a forma farmacêutica devem ser individualizadas com base na avaliação clínica. Se a dose inicial recomendada for bem tolerada, mas não atingir imunossupressão clinicamente adequada em doentes pediátricos transplantados cardíacos e hepáticos, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m² de ASC duas vezes por dia (dose diária máxima total de 3 g, ou 15 ml de suspensão oral). A dose de manutenção recomendada para doentes pediátricos transplantados renais mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g, ou 10 ml de suspensão oral).

O micofenolato de mofetil pó para suspensão oral deve ser utilizado nos doentes que não sejam capazes de deglutir cápsulas e comprimidos e/ou com uma ASC inferior a 1,25 m² devido ao risco aumentado de asfixia. Doentes com uma ASC de 1,25 a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas numa dose de 750 mg, duas vezes por dia (dose diária de 1,5 g). Doentes com uma ASC superior a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas ou comprimidos numa dose de 1 g, duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Dado que algumas reações adversas ocorrem com maior frequência neste grupo etário (ver secção 4.8), em comparação com os adultos, pode ser necessária uma redução ou interrupção temporária da dose; estas terão de ter em conta fatores clínicos relevantes, incluindo a gravidade da reação.

A tabela abaixo mostra a conversão da dose (mg) para volume (ml) usando o dispensador oral, para um intervalo de ASC.

Tabela 1 Conversão de dose (mg) em volume (ml) da suspensão (1 g/5 ml) usando o dispensador oral

Nível de dose de 600 mg/m ²			Nível de dose de 900 mg/m ²		
Área de Superfície Corporal (m ²) da criança ^A	Dose total a ser administrada duas vezes por dia		Área de Superfície Corporal (m ²) da criança ^A	Dose total a ser administrada duas vezes por dia	
	mg	ml (com o dispensador oral)		mg	ml (com o dispensador oral)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 ^B
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 ^B
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 ^B

A tabela lista as doses e os volumes calculados teoricamente para os dois regimes posológicos. Como o dispensador oral tem graduações de apenas 0,25 ml (correspondendo a um incremento de dose de 50 mg), o volume em ml foi arredondado por excesso para a marca de graduação mais próxima.

^Acom base na fórmula de Mosteller para o cálculo da área de superfície corporal (ASC):

$$ASC (m^2) = \sqrt{(\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)})/3600}$$

^BDoses acima de 5 ml serão compostas a partir de duas porções, de no mínimo 1 ml cada. Se possível, mudar para a forma farmacêutica oral sólida para os doentes que conseguem engolir.

Utilização em populações especiais

Idosos

As doses recomendadas de 1 g, administradas duas vezes por dia, nos doentes com transplante renal e de 1,5 g, duas vezes por dia, nos doentes com transplante cardíaco ou hepático, são adequadas para doentes idosos.

Compromisso renal

Deverão ser evitadas doses superiores a 1 g, administradas duas vezes por dia, em doentes com transplante renal e com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25ml/min/1,73 m²), fora do período pós-transplante imediato. Estes doentes devem ser também cuidadosamente observados. Não são necessários ajustes de dose em doentes com função tardia do enxerto renal no período pós-operatório (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com transplante cardíaco ou hepático e compromisso renal crónico grave.

Compromisso hepático grave

Não são necessários ajustes de dose em doentes com transplante renal com doença parenquimatosa hepática grave. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com transplante cardíaco com doença parenquimatosa hepática grave.

Tratamento durante os episódios de rejeição

Adultos

O ácido micofenólico (AMF) é o metabolito ativo do micofenolato de mofetil. A rejeição do transplante renal não provoca alterações na farmacocinética do AMF; não é necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento. Não há razão para ajustar a dose após rejeição do transplante cardíaco. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis relativos à rejeição do transplante hepático.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis para o tratamento da rejeição primária ou refratária em doentes pediátricos transplantados.

Modo de administração

Via oral.

Nota: Se necessário, CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral pode ser administrado usando uma sonda nasogástrica com um tamanho mínimo de 8 French (diâmetro interior mínimo de 1,7 mm).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, evite a inalação ou o contacto direto com a pele ou membranas mucosas do pó seco bem como o contacto direto da suspensão reconstituída com a pele. Se ocorrer contacto, lave muito bem com sabão e água; lave os olhos com água limpa em abundância.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- CellCept não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetil, ácido micofenólico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Foram observadas reações de hipersensibilidade a este medicamento (ver secção 4.8).

- O tratamento não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem que antes se apresente o resultado de um teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias

Os doentes em tratamento com regimes imunossuppressores envolvendo associações de medicamentos, incluindo CellCept, apresentam um risco aumentado de desenvolverem linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele (ver secção 4.8). O risco parece estar mais relacionado com a intensidade e duração do efeito imunossupressor do que com a utilização de um agente específico. De modo a minimizar o risco de ocorrência de cancro da pele, a exposição ao sol ou a radiação UV deve ser limitada pelo uso de vestuário protetor e pela aplicação de protetor solar com elevado índice de proteção.

Infeções

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam risco aumentado de infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), infeções fatais e sépsis (ver secção 4.8). Tais infeções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou de hepatite C e de infeções causadas por poliomavírus (vírus BK associado a nefropatia, vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva, LMP). Foram notificados casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou hepatite C em doentes portadores tratados com imunossuppressores. Estas infeções são frequentemente relacionadas com uma elevada carga imunossupressiva total e podem conduzir a estados graves ou fatais que os médicos deverão considerar no diagnóstico diferencial dos doentes imunodeprimidos com deterioração da função renal ou com sintomas neurológicos. O ácido micofenólico tem um efeito citostático nos linfócitos B e T, por isso pode ocorrer um aumento da gravidade de COVID-19, e deve ser considerada ação clínica apropriada.

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em associação com infeções recorrentes em doentes em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a que os níveis séricos de IgG voltassem ao normal. Devem dosear-se as imunoglobulinas séricas dos doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que desenvolvem infeções recorrentes. Nos casos de hipogamaglobulinemia sustentada e clinicamente relevante, deve considerar-se intervenção clínica adequada tendo em conta os efeitos citostáticos potentes do ácido micofenólico sobre os linfócitos T e B.

Existem casos publicados de bronquiectasias em adultos e crianças em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a uma melhoria dos sintomas respiratórios. O risco de bronquiectasias pode estar associado à hipogamaglobulinemia ou a um efeito direto sobre o pulmão. Foram também notificados casos isolados de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Recomenda-se investigação dos casos em que os doentes desenvolvam sintomas pulmonares persistentes, tais como tosse e dispneia.

Sistema sanguíneo e imunitário

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser monitorizados para despiste da neutropenia que pode estar relacionada com o próprio tratamento, com a medicação concomitante, infeções virais ou com uma associação destas causas. Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil deverão realizar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro meses de tratamento e, a seguir, mensalmente ao longo do primeiro ano. Se houver desenvolvimento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3$ / microL), pode ser adequado interromper ou descontinuar o tratamento com micofenolato de mofetil.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores. Desconhece-se o mecanismo da AEP induzida pelo micofenolato de mofetil. Com a redução da dose ou descontinuação do tratamento com micofenolato de mofetil, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com micofenolato de mofetil só devem ser efetuadas sob supervisão adequada, de modo a minimizar o risco de rejeição do enxerto (ver secção 4.8).

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser instruídos a notificar imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetil, a vacinação pode ser menos eficaz, devendo evitar-se a utilização de vacinas produzidas a partir de organismos vivos atenuados (ver secção 4.5). A administração da vacina da gripe poderá ser útil. O médico deverá consultar as diretrizes nacionais relativas ao esquema de vacinação da gripe.

Gastrointestinal

O micofenolato de mofetil tem sido associado a um aumento da incidência de efeitos adversos no aparelho digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração, hemorragias e perfuração do trato gastrointestinal. O tratamento deverá ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

O micofenolato é um inibidor da desidrogenase da inosina-monofosfato (IMPDH). Por conseguinte, deve ser evitado em doentes com deficiência hereditária, rara, em hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGPRT), tais como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas de associação de regimes que contenham imunossuppressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo colestiramina, antibióticos) deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos do micofenolato e a sua eficácia (ver também secção 4.5).

Recomenda-se que o micofenolato de mofetil não deva ser administrado concomitantemente com azatioprina, uma vez que esta associação ainda não foi estudada.

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral contém aspartamo. Assim, dever-se-á ter precaução quando CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral for administrado a doentes com fenilcetonúria (ver secção 6.1).

A relação risco/benefício do micofenolato de mofetil em associação com sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

Este medicamento contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Monitorização terapêutica do fármaco

A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

Populações especiais

População pediátrica

Informações pós-comercialização muito limitadas indicam uma maior frequência dos seguintes acontecimentos adversos em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos:

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco.
- doenças do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco. Isto aplica-se a crianças com menos de 6 anos de idade em comparação com doentes mais velhos e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal. Os doentes a tomar micofenolato de mofetil devem efetuar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês no segundo e terceiro meses de tratamento e, depois, mensalmente durante o primeiro ano. Se ocorrer neutropenia, pode ser apropriado interromper ou suspender o micofenolato de mofetil.
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vômitos.
O tratamento deve ser administrado com precaução em doentes com doenças graves ativas do sistema digestivo.

População idosa

Os doentes idosos podem apresentar risco aumentado de reações adversas, tais como certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos pelo citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com indivíduos mais jovens (ver secção 4.8).

Efeitos teratogénicos

O micofenolato é um teratogénico humano potente. Foram notificados abortos espontâneos (taxa de 45% a 49%) e malformações congénitas (taxa estimada de 23% a 27%) após exposição ao micofenolato de mofetil durante a gravidez. Por conseguinte, o tratamento está contraindicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e seguir as recomendações apresentadas na secção 4.6 (por ex. métodos contraceptivos, testes de gravidez) antes, durante e após a terapêutica com micofenolato de mofetil. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato de mofetil têm conhecimento do risco de lesão para o bebé, da necessidade de contraceção eficaz e da necessidade de consultar imediatamente o médico se houver uma possibilidade de gravidez.

Contraceção (ver secção 4.6)

Devido à existência de evidência clínica robusta que demonstra um risco elevado de aborto e de malformações congénitas quando o micofenolato de mofetil é utilizado na gravidez, devem ser feitos todos os esforços para evitar uma gravidez durante o tratamento. Desta forma, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica com micofenolato de mofetil, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se o método de contraceção escolhido for a abstinência. É

preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares para minimizar a possibilidade de falha da contraceção e de gravidez não planeada.

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

Materiais educacionais

De forma a ajudar os doentes a evitar a exposição fetal ao micofenolato e a fornecer informação de segurança importante adicional, o titular da Autorização de Introdução no Mercado irá fornecer materiais educacionais aos profissionais de saúde. Os materiais educacionais irão reforçar as advertências sobre a teratogenicidade do micofenolato, prestar aconselhamento na contraceção antes do início da terapêutica e orientação sobre a necessidade de testes de gravidez. O médico deverá fornecer informação completa sobre o risco teratogénico e as medidas de prevenção da gravidez a mulheres com potencial para engravidar e, conforme apropriado, aos doentes do sexo masculino.

Precauções adicionais

Os doentes não devem doar sangue durante a terapêutica ou pelo menos durante as 6 semanas após a descontinuação do micofenolato de mofetil. Os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato de mofetil.

Teor em para-hidroxibenzoato de metilo

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218), que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores quando o micofenolato de mofetil foi administrado com aciclovir, em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico do AMF) foram mínimas (o GAMF aumentou em 8%) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações plasmáticas de GAMF se encontram aumentadas em caso de compromisso renal, tal como as concentrações de aciclovir, existe potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou os seus pró-fármacos, por exemplo valaciclovir, competirem pela secreção tubular e poderão posteriormente ocorrer aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Foi observada uma diminuição da exposição ao ácido micofenólico (AMF) quando antiácidos, tais como hidróxido de magnésio e de alumínio, e IBPs, incluindo lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com micofenolato de mofetil. Não foram observadas diferenças significativas na comparação das taxas de rejeição de transplante ou taxas de perda de enxerto entre os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil a tomar IBPs vs os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que não tomam IBPs. Estes dados suportam a extrapolação deste resultado para todos os antiácidos porque a diminuição da exposição quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com hidróxido de magnésio e de alumínio é consideravelmente menor do que quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com IBPs.

Medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática (por exemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Deve-se ter cuidado com os medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática dado o seu potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Colestiramina

Após a administração de 1,5 g de micofenolato de mofetil em dose única a indivíduos saudáveis normais previamente tratados com 4 g de colestiramina três vezes por dia, durante 4 dias, verificou-se uma redução de 40% na AUC do AMF (ver secção 4.4 e secção 5.2). Deve-se ter precaução durante a administração concomitante dado o potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Ciclosporina A

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil. No entanto, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, deve ser esperado um aumento de cerca de 30% na AUC do AMF. A CsA interfere com a reciclagem entero-hepática do AMF, o que resulta na redução da exposição em 30 - 50% ao AMF em doentes com transplante renal tratados com micofenolato de mofetil e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4). Por outro lado, alterações na exposição ao AMF devem ser expectáveis quando os doentes trocam de CsA para um dos imunossuppressores que não interferem com o ciclo entero-hepático do AMF.

Os antibióticos que eliminam bactérias produtoras de β -glucuronidase no intestino (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e antibióticos da classe das penicilinas) podem interferir com a recirculação entero-hepática do GAMF/AMF e, conseqüentemente, originar uma exposição ao AMF sistémica diminuída. Está disponível informação sobre os seguintes antibióticos:

Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

Em doentes com transplante renal, foram notificadas reduções de cerca de 50 % das concentrações pré-dose (mínima) de AMF nos dias imediatamente a seguir ao início do tratamento com ciprofloxacina oral ou amoxicilina mais ácido clavulânico. Este efeito teve tendência a diminuir com a utilização continuada do antibiótico e a terminar poucos dias após a descontinuação do antibiótico. A alteração do nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao AMF. Como tal, normalmente não deverá ser necessária uma modificação da dose de micofenolato de mofetil na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica rigorosa durante a associação e imediatamente após o tratamento com o antibiótico.

Norfloxacina e metronidazol

Em voluntários saudáveis, não se observou interação significativa quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com norfloxacina ou metronidazol separadamente. No entanto, a associação de norfloxacina com metronidazol diminuiu a exposição ao AMF em aproximadamente 30%, após dose única de micofenolato de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

Medicamentos que afetam a glucuronidação (por exemplo, isavuconazol, telmisartan)

A administração concomitante de medicamentos que afetam a glucuronidação do AMF pode alterar a exposição ao AMF. Recomenda-se, por isso, precaução na administração concomitante destes medicamentos com micofenolato de mofetil.

Isavuconazol

Foi observado um aumento da exposição (AUC_{0-∞}) ao AMF em 35% com a administração concomitante de isavuconazol.

Telmisartan

A administração concomitante de telmisartan e micofenolato de mofetil resultou numa redução de aproximadamente 30% das concentrações de AMF. O telmisartan altera a eliminação do AMF ao aumentar a expressão do PPAR gama (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), que por sua vez resulta numa expressão e atividade aumentada da isoforma 1A9 da uridina difosfato glucoroniltransferase (UGT1A9). Ao comparar taxas de rejeição de transplantes, taxas de perda de enxerto ou perfis de reações adversas entre doentes em tratamento com micofenolato de mofetil com e sem terapêutica concomitante com telmisartan, não se observaram consequências clínicas da farmacocinética de interações fármaco-fármaco.

Ganciclovir

Com base nos resultados de um estudo de administração em dose única, das doses recomendadas de micofenolato de mofetil oral e de ganciclovir intravenoso, e nos efeitos conhecidos do compromisso renal sobre a farmacocinética do micofenolato de mofetil (ver secção 4.2) e do ganciclovir, pensa-se que a administração concomitante destes dois fármacos (que competem para mecanismos de secreção tubular renal) venha a resultar num aumento na concentração do GAMF e do ganciclovir. Não se prevê alteração substancial na farmacocinética do AMF, não sendo necessário ajustar a dose do micofenolato de mofetil. Nos doentes com compromisso renal, nos quais o micofenolato de mofetil e o ganciclovir ou os seus pró-fármacos, por exemplo valganciclovir, são coadministrados, devem respeitar-se as recomendações posológicas relativas ao ganciclovir e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Contracetivos orais

A farmacodinâmica e farmacocinética dos contracetivos orais não foram afetadas num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 5.2).

Rifampicina

Em doentes que não tomem ciclosporina, a administração concomitante de micofenolato de mofetil e rifampicina originou uma diminuição da exposição ao AMF (AUC_{0-12h}) de 18% a 70%. Recomenda-se a monitorização dos níveis de exposição ao AMF e o ajuste das doses de micofenolato de mofetil em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

Sevelâmero

Quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com sevelâmero, foi observada diminuição da C_{max} e da AUC_{0-12h} do AMF em, respetivamente, 30% e 25%, sem quaisquer consequências clínicas (i.e., rejeição do enxerto). No entanto, recomenda-se a administração de micofenolato de mofetil pelo menos uma hora antes ou três horas após a toma de sevelâmero, de modo a minimizar o impacto na absorção do AMF. Não existem dados sobre micofenolato de mofetil com outros fixadores de fósforo que não o sevelâmero.

Tacrolímus

Em doentes com transplante hepático a iniciarem micofenolato de mofetil e tacrolímus, a AUC e C_{max} do AMF, o metabolito ativo do micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela coadministração com tacrolímus. Por outro lado, verificou-se um aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolímus quando doses múltiplas de micofenolato de mofetil (1,5 g duas vezes por dia) foram administradas a doentes com transplante hepático em tratamento com tacrolímus. No entanto, em doentes com transplante renal, a concentração de tacrolímus não parece ser alterada pelo micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4).

Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de micro-organismos vivos atenuados a doentes com resposta imunitária diminuída. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (ver também secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações potenciais

A coadministração de probenecide com micofenolato de mofetil em macacos eleva o AUC plasmático do GAMF em 3 vezes. Desta forma, outras substâncias conhecidas por sofrerem secreção tubular renal podem competir com o GAMF, e assim elevarem as concentrações plasmáticas de GAMF ou de outras substâncias que sofram também secreção tubular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A gravidez deve ser evitada durante a utilização de micofenolato de mofetil. Por isso, mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se a abstinência for o método de contraceção escolhido. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares.

Gravidez

O micofenolato de mofetil está contraindicado durante a gravidez exceto se não houver um tratamento alternativo adequado para prevenir a rejeição do transplante. O tratamento não deve ser iniciado até ser apresentado um resultado negativo do teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.3).

As doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo têm de ser informadas do aumento do risco de abortos e malformações congénitas no início do tratamento e têm de ser aconselhadas relativamente à prevenção e planeamento da gravidez.

Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar dois resultados negativos para um teste de gravidez serológico ou de urina, com uma sensibilidade de pelo menos 25 mUI/ml, de modo a excluir a exposição não intencional de um embrião ao micofenolato. Recomenda-se que o segundo teste seja feito 8–10 dias depois do primeiro teste. Nos transplantes de doadores cadáveres, se não for possível realizar dois testes com 8–10 dias de intervalo antes do início do tratamento (devido ao período de disponibilidade do órgão para transplante) tem de ser realizado um teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento e outro teste 8–10 dias mais tarde. Os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após conhecimento de qualquer intervalo na contraceção). Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com a doente. As doentes deverão ser instruídas para consultarem imediatamente o seu médico se engravidarem.

O micofenolato é um teratogénico humano potente, que apresenta um risco aumentado de abortos espontâneos e malformações congénitas no caso de exposição durante a gravidez;

- Foram notificados abortos espontâneos em 45 a 49% das mulheres grávidas expostas ao micofenolato de mofetil, em comparação a uma taxa notificada entre 12 e 33% em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil.
- Tendo por base notificações publicadas na literatura, ocorreram malformações em 23 a 27% dos nados-vivos em mulheres expostas ao micofenolato de mofetil durante a gravidez (em comparação com 2 a 3% dos nados-vivos na população geral e de, aproximadamente, 4 a 5% dos nados-vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em filhos de doentes expostos ao micofenolato durante a gravidez, em associação com outros imunossuppressores. As seguintes malformações foram notificadas mais frequentemente:

- Alterações do ouvido (por ex. má formação ou ausência do ouvido externo), atresia do canal auditivo externo (ouvido médio);
- Malformações faciais tais como lábio leporino, fenda palatina, micrognatismo e hipertelorismo orbital;
- Alterações do olho (por ex. coloboma);
- Cardiopatias congénitas tais como defeitos do septo interauricular e interventricular;
- Malformações dos dedos (por ex. polidactilia, sindactilia);
- Malformações traqueoesofágicas (por ex. atresia do esófago);
- Malformações do sistema nervoso, tais como espinha bífida;
- Malformações renais.

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

- Microftalmia;
- Quisto no plexo coroideu congénito;
- Agenesia do septo pelúcido;
- Agenesia do nervo olfativo.

Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados limitados mostram que o ácido micofenólico é excretado no leite humano. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves com ácido micofenólico em lactentes, o tratamento está contraindicado em mães a amamentar (ver secção 4.3).

Homens

A evidência clínica limitada disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após exposição paterna ao micofenolato de mofetil.

O AMF é um potente teratógeno. Não se sabe se o AMF está presente no sémen. Estimativas com base em dados obtidos em animais mostram que a quantidade máxima de AMF que poderá eventualmente ser transferida para a mulher é tão reduzida que seria improvável que tivesse algum efeito. Em estudos com animais, o micofenolato demonstrou ser genotóxico em concentrações que excedem a exposição terapêutica humana apenas por pequenas margens, pelo que o risco de efeito genotóxico nas células do esperma não pode ser completamente excluído.

Por isso, são recomendadas as seguintes medidas de precaução: recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras do sexo feminino utilizem contraceção segura durante o tratamento do doente do sexo masculino e até pelo menos 90 dias após o fim do tratamento com micofenolato de mofetil. Os doentes do sexo masculino com potencial reprodutivo devem ser alertados e devem discutir com um profissional de saúde qualificado sobre os potenciais riscos de conceber uma criança.

Fertilidade

O micofenolato de mofetil não afetou a fertilidade do rato macho em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a esta dose representa 2 a 3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3 a 2 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Num estudo sobre a fertilidade e reprodução realizado no rato fêmea, as doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformações (incluindo anoftalmia, agnathia e hidrocefalia) na primeira geração de crias, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a esta dose foi aproximadamente 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Não se verificaram efeitos sobre os parâmetros de fertilidade e reprodução nas fêmeas com crias ou na geração seguinte.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O micofenolato de mofetil tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento pode causar sonolência, confusão, tonturas, tremores ou hipotensão e, por isso, os doentes são aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Diarreia (até 52,6%), leucopenia (até 45,8%), infecções bacterianas (até 39,9%) e vômitos (até 39,1%) foram algumas das reações adversas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com ciclosporina e corticosteroides. Também houve evidência de uma maior incidência de certos tipos de infecções (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

Tabela 2 Reações adversas em estudos para investigar o tratamento com micofenolato de mofetil em adultos e adolescentes ou provenientes da vigilância pós-comercialização

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Frequência	Frequência	Frequência
Infeções e infestações			
Infeções bacterianas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções fúngicas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções protozoárias	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Infeções virais	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			

Reação Adversa			
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasma	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Cancro de pele	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Equimoses	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Leucocitose	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico			
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Depressão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonía	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Sonolência	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Cardiopatias			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Vasculopatias			
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Muito raras	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais			
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Eructação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Ulçeração da boca	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Afeções hepatobiliares			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças renais e urinárias			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Tumores malignos

Os doentes em tratamento com regimes imunossupressores compostos por associações de medicamentos, incluindo micofenolato de mofetil apresentam maior risco de vir a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, especialmente da pele (ver secção 4.4). Os dados de segurança de 3 anos, obtidos em doentes com transplante renal ou cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de tumores malignos, comparativamente com os dados de 1 ano. Os doentes com transplante hepático foram seguidos durante pelo menos 1 ano, mas durante menos de 3 anos.

Infeções

Todos os doentes tratados com imunossupressores apresentam risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco aumenta com a carga imunossupressora total (ver secção 4.4). As infeções mais graves foram sépsis, peritonite, meningite, endocardite, tuberculose e infeção micobacteriana atípica. As infeções oportunistas mais frequentes em doentes submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil (2 g ou 3 g diários) com outros imunossupressores em ensaios clínicos controlados em doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático, seguidos durante pelo menos um ano, foram candidíase mucocutânea, virémia/síndrome CMV e Herpes simplex. A proporção de doentes com virémia/síndrome CMV foi de 13,5%. Foram notificados casos de vírus BK associado a nefropatia, assim como casos de vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com imunossupressores, incluindo micofenolato de mofetil.

Doenças do sangue e do sistema linfático

As citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil e podem conduzir ou contribuir para a ocorrência de infeções e hemorragias (ver secção 4.4). Foram notificadas agranulocitose e neutropenia, por isso, recomenda-se a monitorização regular de doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplásica e depressão da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil (ver secção 4.4).

Foram observados casos isolados de morfologia anormal dos neutrófilos, incluindo anomalia Pelger-Huët adquirida, em doentes tratados com micofenolato de mofetil. Estas alterações não estão associadas a insuficiência da função dos neutrófilos. Nos exames hematológicos, estas alterações podem sugerir um “desvio para a esquerda” na maturidade dos neutrófilos, o que pode ser erroneamente interpretado como um sinal de infeção em doentes imunodeprimidos, como aqueles em tratamento com micofenolato de mofetil.

Doenças gastrointestinais

As doenças gastrointestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais, frequentemente agravadas com hemorragia, bem como hematémese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de registo. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vômitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e reação anafilática.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Foram notificados casos de aborto espontâneo em doentes expostas ao micofenolato de mofetil, principalmente no primeiro trimestre, ver secção 4.6.

Anomalias congénitas

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, em filhos de doentes expostas ao micofenolato em associação com outros imunossuppressores, ver secção 4.6.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Existiram notificações isoladas de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores, algumas das quais foram fatais. Foram também notificadas bronquiectasias em crianças e adultos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em doentes sob terapêutica com micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossuppressores.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Durante os ensaios de registo foi muito frequentemente notificado edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram notificadas com muita frequência.

Na experiência de pós-comercialização foi descrita síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina como uma reação pro-inflamatória paradoxal associada ao micofenolato de mofetil e ácido micofenólico, caracterizada por febre, artralgia, artrite, dor muscular e elevação dos marcadores inflamatórios. Casos descritos na literatura mostraram rápida melhoria após a descontinuação do medicamento.

Populações especiais

População pediátrica

O tipo e a frequência das reações adversas foram avaliados num ensaio clínico de longa duração, que recrutou 33 doentes pediátricos transplantados renais, com idades compreendidas entre os 3 anos e os 18 anos, aos quais foram administrados 23 mg/kg de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia. De maneira geral, o perfil de segurança nestas 33 crianças e adolescentes foi semelhante àquele observado em recetores adultos de transplantes alogénicos de órgãos sólidos.

Foram feitas observações similares noutra ensaio clínico, que recrutou 100 doentes pediátricos com transplante renal com idades compreendidas entre 1 e 18 anos de idade. O tipo e a frequência das reações adversas ocorridas em doentes que receberam 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia, foram comparáveis aos observados em doentes adultos que receberam 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia. Na Tabela 3, abaixo, apresenta-se um resumo das reações adversas mais frequentes:

Tabela 3 Resumo das reações adversas observadas com maior frequência num ensaio para investigar o micofenolato de mofetil em 100 doentes pediátricos transplantados renais (administração baseada na idade/área de superfície [600 mg/m², até 1 g/m² BID.]

Reação adversa (MedDRA)	<6 anos (n=33)	6-11 anos (n=34)	12-18 anos (n=33)
Classes de sistemas de órgãos			
Infeções e infestações	Muito frequentes (48,5%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (51,5%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Leucopenia	Muito frequentes (30,3%)	Muito frequentes (29,4%)	Muito frequentes (12,1%)
Anemia	Muito frequentes (51,5%)	Muito frequentes (32,4%)	Muito frequentes (27,3%)
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes (87,9%)	Muito frequentes (67,6%)	Muito frequentes (30,3%)
Vómitos	Muito frequentes (69,7%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (36,4%)

Com base em dados limitados de subconjuntos (i.e. 33 dos 100 doentes), verificou-se uma maior frequência de diarreia grave (frequente, 9,1%) e candidíase mucocutânea (muito frequente, 21,2%) em crianças com menos de 6 anos de idade, em comparação com a coorte pediátrica mais velha, na qual não foram registados casos de diarreia grave (0,0%) e a candidíase mucocutânea foi frequente (7,5%).

A análise da literatura médica disponível sobre doentes pediátricos com transplante hepático e cardíaco revela que o tipo e a frequência das reações adversas notificadas são consistentes com as observadas em doentes pediátricos e adultos após transplante renal.

Dados pós-comercialização muito limitados indicam uma maior frequência das seguintes reações adversas em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos (ver secção 4.4):

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco
- perturbações do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos, e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vómitos.

Os doentes com transplante renal com menos de 2 anos de idade podem estar sujeitos a um risco mais elevado de infeções e acontecimentos respiratórios, em comparação com os doentes mais velhos. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, devido a um número muito limitado de notificações pós-comercialização relativos aos mesmos doentes que sofrem de infeções múltiplas.

Em caso de efeitos indesejáveis, a redução ou interrupção temporária da dose pode ser considerada, se clinicamente necessária.

Idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos), podem apresentar, de uma forma geral, risco aumentado de apresentar reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com micofenolato de mofetil como parte de um regime imunossupressor combinado podem estar sujeitos a um risco ainda maior de desenvolverem certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos por Citomegalovírus) e, possivelmente, hemorragias gastrointestinais e edema pulmonar, do que os doentes mais jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram recebidas notificações de sobredosagem com micofenolato de mofetil, a partir de ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na grande maioria destes casos, ou não foram notificados acontecimentos adversos, ou estes estavam em linha com o perfil de segurança conhecido do medicamento e tiveram um desfecho favorável. Contudo, foram observados acontecimentos adversos graves isolados, incluindo um caso fatal, durante a experiência pós-comercialização.

Prevê-se que a sobredosagem com micofenolato de mofetil possa, possivelmente, resultar na supressão intensa do sistema imunitário e aumentar a suscetibilidade a infeções e a supressão da medula óssea (ver secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com micofenolato de mofetil deve ser interrompido ou a dose reduzida (ver secção 4.4).

Não se prevê que a hemodiálise remova quantidades clinicamente significativas de AMF ou GAMF. Os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação entero-hepática do fármaco (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, Código ATC L04AA06

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do AMF. O AMF é um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da IMPDH, inibindo por isso a via *de novo* da síntese do nucleótido da guanosina sem incorporação no ADN. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B em relação à síntese *de novo* das purinas para proliferarem, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias de recurso, o AMF tem efeitos citostáticos mais potentes sobre os linfócitos do que sobre outras células.

Além da sua inibição da IMPDH e da consequente privação de linfócitos, o AMF também influencia os pontos de controlo celulares responsáveis pela programação metabólica dos linfócitos. Usando células T CD4+, foi demonstrado que o AMF modifica as atividades transcricionais nos linfócitos passando de um estado proliferativo para processos catabólicos relevantes para o metabolismo e sobrevivência, e conduzindo a um estado letárgico das células T, no qual as células deixam de responder ao seu antígeno específico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o micofenolato de mofetil sofre uma absorção rápida e extensa e uma metabolização pré-sistémica completa no metabolito ativo AMF. Como foi demonstrado pela supressão da rejeição aguda após transplante renal, a atividade imunossupressora do micofenolato de mofetil correlaciona-se com a concentração de AMF. A biodisponibilidade média do micofenolato de mofetil administrado por via oral, baseada na AUC do AMF, foi de 94% relativamente ao micofenolato de mofetil administrado por via intravenosa. Os alimentos não tiveram efeito na extensão da absorção (AUC do AMF) do micofenolato de mofetil quando administrado em doses de 1,5 g duas vezes por dia a doentes com transplante renal. No entanto, a C_{max} do AMF diminuiu 40% na presença de alimentos. O micofenolato de mofetil não é mensurável no plasma após administração oral.

Distribuição

Como resultado do ciclo entero-hepático, os aumentos secundários da concentração do AMF no plasma, são observados, geralmente, 6-12 horas, aproximadamente, após a administração da dose. Uma redução na AUC do AMF em aproximadamente 40% está associada à administração concomitante da colestiramina (4 g, três vezes por dia), o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática.

Em concentrações clinicamente relevantes, o AMF liga-se em 97% à albumina plasmática. No período inicial após o transplante (< 40 dias após o transplante), os doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático apresentaram AUC médias do AMF aproximadamente 30% inferiores e C_{max} aproximadamente 40% inferiores relativamente às observadas no período tardio após o transplante (3 - 6 meses após o transplante).

Biotransformação

O AMF é metabolizado principalmente pela glucuronil-transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronido fenólico inativo do AMF (GAMF). *In vivo*, o GAMF é convertido novamente em AMF livre através da recirculação entero-hepática. Também é formado um pequeno acil-glicuronídeo (AcGAMF). O AcGAMF é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos indesejáveis do micofenolato de mofetil (diarreia, leucopenia).

Eliminação

Uma quantidade negligenciável de substância é excretada sob a forma de AMF (< 1% da dose) na urina. A administração oral de micofenolato de mofetil radiomarcado originou uma recuperação completa da dose administrada, com 93% da dose administrada a ser recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte da dose administrada (cerca de 87%) é excretada na urina sob a forma de GAMF.

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF. Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

A disposição do AMF depende de vários transportadores. Os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) e a proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2) estão envolvidos na disposição do AMF; as isoformas OATP, a MRP2 e a proteína resistente ao cancro da

mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar de glicuronídeos. A proteína 1 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP1) também é capaz de transportar o AMF, no entanto a sua contribuição parece estar limitada ao processo de absorção. No rim, o AMF e os seus metabolitos têm uma potencial interação com os transportadores renais de aniões orgânicos.

A recirculação entero-hepática interfere com a determinação exata dos parâmetros de disposição do AMF; apenas podem ser indicados valores aparentes. Em voluntários saudáveis e doentes com doença autoimune foram observados valores aproximados de depuração de 10,6 l/h e 8,27 l/h, respetivamente, e valores de semivida de 17 h. Em doentes transplantados, os valores médios de depuração foram superiores (variando entre 11,9-34,9 l/h) e os valores médios de semivida mais curtos (5-11 h) havendo pouca diferença entre doentes com transplante renal, hepático ou cardíaco. Em doentes individuais, estes parâmetros de eliminação variaram de acordo com o tipo de tratamento concomitante com outros imunossuppressores, tempo após transplante, concentração plasmática de albumina e função renal. Estes fatores explicam porque se verifica uma exposição reduzida ao micofenolato quando o micofenolato de mofetil é administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.5) e porque as concentrações plasmáticas tendem a aumentar ao longo do tempo em comparação com o que é observado imediatamente após o transplante.

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo), a AUC média do AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) foi 28-75% superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média do GAMF correspondente à observada em dose única, foi 3 - 6 vezes maior em indivíduos com compromisso renal grave do que em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou indivíduos saudáveis e normais, de acordo com a eliminação renal conhecida do GAMF. A administração de doses múltiplas de micofenolato de mofetil em doentes com compromisso renal crónico grave não foi estudada. Não existem dados disponíveis referentes a doentes com transplante cardíaco ou hepático e compromisso renal crónico grave.

Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal após o transplante, a AUC_{0-12h} média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC_{0-12h} média de GAMF no plasma foi 2 - 3 vezes superior à observada em doentes transplantados sem função tardia do enxerto. Pode ocorrer um aumento transitório da fração livre da concentração plasmática do AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil.

Compromisso hepático

Em voluntários com cirrose alcoólica, os processos de glucuronização hepática do AMF foram relativamente pouco afetados pela doença parenquimatosa hepática. Os efeitos da doença hepática nestes processos dependem provavelmente da doença em particular. A doença hepática com lesão predominantemente biliar, tal como cirrose biliar primária, pode evidenciar um efeito diferente.

População pediátrica

Em 33 doentes pediátricos com transplante alogénico renal, foi estabelecido que a dose prevista para atingir uma AUC_{0-12h} do AMF mais próxima da exposição alvo de 27,2 h·mg/l foi de 600 mg/m², e que as doses calculadas com base na ASC estimada reduziram a variabilidade interindividual (coeficiente de variação, (CV)) em cerca de 10%. Portanto, a dose baseada na ASC é preferível à dose baseada no peso corporal.

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos até 55 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 1 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral. Esta dose originou valores de AUC do AMF semelhantes aos observados em doentes adultos com transplante renal, tratados com micofenolato de mofetil numa dose de 1 g, duas vezes por dia, nos períodos de pós-transplante imediato e tardio, conforme a

Tabela 4 abaixo. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários pediátricos foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

Um estudo aberto sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do micofenolato de mofetil oral realizado em doentes pediátricos com transplante hepático incluiu 7 doentes avaliáveis com transplante hepático em tratamento concomitante com ciclosporina e corticosteroides. Foi estimada a dose prevista para atingir uma exposição de 58 h·mg/l no período estável após o transplante. A média \pm DP da AUC₀₋₁₂ (ajustada para uma dose de 600 mg/m²) foi de 47,0 \pm 21,8 h·mg/l, a C_{max} ajustada foi de 14,5 \pm 4,21 mg/l, com um tempo mediano até à concentração máxima de 0,75 h. Assim, para atingir a AUC₀₋₁₂ alvo de 58 h·mg/l no período de pós-transplante tardio, teria sido necessária uma dose no intervalo de 740-806 mg/m², duas vezes por dia, na população do estudo.

Uma comparação dos valores de AUC pela dose normalizada de AMF (até 600 mg/m²) em 12 doentes pediátricos com transplante renal, com menos de 6 anos de idade, aos 9 meses após o transplante com aqueles valores em 7 doentes pediátricos com transplante hepático [idade mediana de 17 meses (intervalo: 10-60 meses aquando da inclusão)] aos 6 meses ou mais após o transplante revelaram que, na mesma dose, os valores de AUC foram em média 23% mais baixos nos doentes pediátricos hepáticos em comparação com os doentes pediátricos renais. Isto é consistente com a necessidade de doses mais elevadas em doentes adultos transplantados hepáticos em comparação com doentes adultos transplantados renais para atingir a mesma exposição.

Em doentes adultos transplantados, aos quais foi administrada a mesma dose de micofenolato de mofetil, há exposição semelhante ao AMF entre doentes com transplantes renais e cardíacos. Em linha com a semelhança estabelecida na exposição ao AMF entre doentes pediátricos com transplantes renais e doentes adultos com transplantes renais nas respetivas doses aprovadas, os dados existentes permitem concluir que a exposição ao AMF na dose recomendada será semelhante em doentes pediátricos com transplantes cardíacos e doentes adultos com transplantes cardíacos.

Tabela 4 Parâmetros médios de farmacocinética do AMF calculados por idade e tempo pós-transplante (renal)

Grupo etário (n)		C _{max} Ajustada mg/l ^A média \pm DP	AUC ₀₋₁₂ Ajustada h·mg/l média \pm DP (IC) ^A
Dia 7			
<6 anos	(17)	13,2 \pm 7,16	27,4 \pm 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 anos	(16)	13,1 \pm 6,30	33,2 \pm 12,1 (27,3-39,2)
12-18 anos	(21)	11,7 \pm 10,7	26,3 \pm 9,14 (22,3-30,3) ^D
valor-p ^B		-	-
<2 anos ^C	(6)	10,3 \pm 5,80	22,5 \pm 6,68 (17,2-27,8)
>18 anos	(141)		27,2 \pm 11,6
Mês 3			
<6 anos	(15)	22,7 \pm 10,1	49,7 \pm 18,2
6 - <12 anos	(14) ^E	27,8 \pm 14,3	61,9 \pm 19,6
12-18 anos	(17)	17,9 \pm 9,57	53,6 \pm 20,2 ^F
valor- ^B		-	-
<2 anos ^C	(4)	23,8 \pm 13,4	47,4 \pm 14,7
>18 anos	(104)		50,3 \pm 23,1
Mês 9			
<6 anos	(12)	30,4 \pm 9,16	60,9 \pm 10,7
6 - <12 anos	(11)	29,2 \pm 12,6	66,8 \pm 21,2
12-18 anos	(14)	18,1 \pm 7,29	56,7 \pm 14,0
valor-p ^B		0,004	-
<2 anos ^C	(4)	25,6 \pm 4,25	55,8 \pm 11,6
>18 anos	(70)		53,5 \pm 18,3

AUC_{0-12h}= área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o tempo 0 h até ao tempo 12 h; IC=intervalo de confiança; C_{max}= concentração máxima; AMF=ácido micofenólico; DP=desvio padrão; n=número de doentes.

^A Nos grupos etários pediátricos, a C_{max} e a AUC_{0-12h} são ajustadas para a dose de 600 mg/m² (intervalos de confiança de 95% [ICs] apenas para a AUC_{0-12h} no Dia 7); no grupo dos adultos, a AUC_{0-12h} é ajustada para a dose de 1 g.

^B O valor-p representa o valor-p combinado para os três principais grupos etários pediátricos e é indicado apenas se for significativo (p<0,05).

^C O grupo etário <2 anos é um subconjunto do grupo <6 anos: não foram feitas comparações estatísticas.

^D n=20.

^E Os dados de um doente não estavam disponíveis devido a erro de amostragem.

^F n=16.

Idosos

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes idosos (≥ 65 anos) quando comparada com os doentes transplantados mais jovens.

Doentes a tomar contraceptivos orais

Um estudo da coadministração do micofenolato de mofetil (1 g duas vezes por dia) e contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol (0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodeno (0,05 mg a 0,10 mg), realizado em 18 mulheres não transplantadas (e não medicadas com outros imunossuppressores) durante 3 ciclos menstruais consecutivos, não revelou influência clinicamente relevante do micofenolato de mofetil na ação supressora da ovulação dos contraceptivos orais. Os níveis séricos de LH, FSH e progesterona não foram afetados significativamente. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos experimentais, o micofenolato de mofetil não se revelou cancerígeno. A dose mais elevada testada nos estudos de carcinogenicidade animal resultou em aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de 2 g por dia e 1,3 a 2 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante cardíaco, na dose clínica recomendada de 3 g/dia.

Dois ensaios de genotoxicidade (ensaio do linfoma de ratinho *in vitro* e teste do micronúcleo de medula óssea de ratinho *in vivo*) revelaram que o micofenolato de mofetil tinha potencial para causar aberrações cromossómicas. Estes efeitos podem ser relacionados com o modo de ação farmacodinâmico, ou seja, a inibição da síntese dos nucleótidos em células sensíveis. Outros testes *in vitro* para deteção de mutações genéticas não demonstraram a existência de atividade genotóxica.

Nos estudos teratológicos, no rato e no coelho, ocorreu reabsorção fetal e malformações no rato com 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnathia e hidrocefalia) e no coelho com doses de 90 mg/kg/dia (incluindo anomalias cardiovasculares e renais, tais como ectopia cordial, rins ectópicos, hérnia do diafragma e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a estes níveis é aproximadamente equivalente ou inferior a 0,5 vezes a exposição à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e aproximadamente 0,3 vezes a exposição à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco (ver secção 4.6).

Os sistemas hematopoiético e linfoide foram os principais órgãos afetados nos estudos toxicológicos com micofenolato de mofetil realizados no rato, ratinho, cão e macaco. Estes efeitos ocorreram a níveis de exposição sistémica que são equivalentes ou inferiores à exposição à dose clínica recomendada de 2 g/dia para doentes com transplante renal. Foram observados efeitos gastrointestinais no cão a níveis de exposição sistémica equivalentes ou inferiores à exposição clínica à dose recomendada. Efeitos gastrointestinais e renais consistentes com a desidratação foram também observados no macaco com a dose mais elevada (níveis de exposição sistémica equivalentes a, ou superiores à exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica do micofenolato de mofetil parece ser consistente com os acontecimentos adversos observados nos ensaios clínicos, que agora fornecem dados de maior relevância relativos à população de doentes (ver secção 4.8).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que a substância ativa, AMF, pode representar um risco para as águas subterrâneas através da filtração das margens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral

sorbitol

sílica coloidal anidra

citrato de sódio

lecitina de soja

aroma misto de fruta

goma xantana

aspartamo* (E951)

para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

ácido cítrico anidro.

*contém fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensão.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade do pó para suspensão oral é de 2 anos.

O prazo de validade da suspensão reconstituída é de 2 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó para suspensão oral e suspensão reconstituída: Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada frasco contém 35 g de micofenolato de mofetil em 110 g de pó para suspensão oral. Após reconstituição, o volume da suspensão é de 175 ml, o que equivale a um volume útil de 160 – 165 ml. 5 ml da suspensão reconstituída contém 1 g de micofenolato de mofetil.

São ainda fornecidos um adaptador para o frasco e 2 dispositivos para a administração oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recomenda-se que a reconstituição de CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral seja feita pelo farmacêutico antes da dispensa ao doente. Recomenda-se a utilização de luvas descartáveis durante a reconstituição e quando lavar a superfície externa do frasco/ tampa e a mesa após a reconstituição.

Preparação da suspensão

1. Bata suavemente várias vezes no frasco fechado para soltar o pó.
2. Meça, em proveta graduada, 94 ml de água purificada.
3. Adicione aproximadamente metade da quantidade total de água purificada ao frasco e agite bem o frasco fechado durante cerca de 1 minuto.
4. Adicione a restante água purificada e agite bem o frasco fechado durante aproximadamente 1 minuto.

5. Retire a tampa (com fecho resistente à abertura por crianças) e empurre o adaptador ajustando-o à abertura do frasco.
6. Feche bem o frasco com a tampa (com fecho resistente à abertura por crianças). Assim, assegurará a montagem apropriada do adaptador à abertura do frasco, bem como a resistência do fecho à abertura por crianças.
7. Escreva o prazo de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco. (A validade da suspensão reconstituída é de dois meses.)

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/006 CellCept (1 frasco de 110 g)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 1996
Data da renovação mais recente: 13 de março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de dezembro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película (comprimidos)

Comprimido de cor lilás em forma de cápsula, gravado com a inscrição "CellCept 500" de um lado e "Roche" do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CellCept está indicado em associação com ciclosporina e corticosteroides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes adultos e pediátricos (entre 1 e 18 anos de idade) com transplante renal, cardíaco ou hepático alogénico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas devidamente qualificados em transplantes.

Posologia

Adultos

Transplante renal

O tratamento deverá ser iniciado nas 72 horas que se seguem ao transplante. A dose recomendada em doentes com transplante renal é de 1 g administrada 2 vezes por dia (dose diária de 2 g).

Transplante cardíaco

O tratamento deverá ser iniciado nos 5 dias que se seguem ao transplante. A dose recomendada em doentes com transplante cardíaco é de 1,5 g administrada 2 vezes por dia (dose diária de 3 g).

Transplante hepático

O tratamento com micofenolato de mofetil por via intravenosa deve ser administrado durante os 4 primeiros dias após o transplante hepático, iniciando-se a administração oral de micofenolato de mofetil, assim que este possa ser tolerado. A dose oral recomendada em doentes com transplante hepático é de 1,5 g administrados duas vezes por dia (dose diária de 3 g).

População pediátrica (com idade entre 1 e 18 anos)

A informação sobre a posologia pediátrica nesta secção aplica-se a todas as formulações orais dentro da gama de medicamentos que contêm micofenolato de mofetil, conforme apropriado. Formulações orais diferentes não devem ser substituídas sem supervisão clínica.

A dose inicial de micofenolato de mofetil recomendada para doentes pediátricos transplantados renais, cardíacos e hepáticos é de 600 mg/m² (de área de superfície corporal (ASC)), administrada oralmente duas vezes por dia (dose diária total inicial não deve exceder 2 g ou 10 ml de suspensão oral).

A dose e a forma farmacêutica devem ser individualizadas com base na avaliação clínica. Se a dose inicial recomendada for bem tolerada, mas não atingir imunossupressão clinicamente adequada em doentes pediátricos transplantados cardíacos e hepáticos, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m² de ASC duas vezes por dia (dose diária máxima total de 3 g, ou 15 ml de suspensão oral). A dose de manutenção recomendada para doentes pediátricos transplantados renais mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g, ou 10 ml de suspensão oral).

O micofenolato de mofetil pó para suspensão oral deve ser utilizado nos doentes que não sejam capazes de deglutir cápsulas e comprimidos e/ou com uma ASC inferior a 1,25 m² devido ao risco aumentado de asfixia. Doentes com uma ASC de 1,25 a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas numa dose de 750 mg, duas vezes por dia (dose diária de 1,5 g). Doentes com uma ASC superior a 1,5 m² podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas ou comprimidos numa dose de 1 g, duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Uma vez que algumas reações adversas ocorrem com maior frequência neste grupo etário (ver secção 4.8) do que nos adultos, pode ser necessária a diminuição temporária da dose ou a interrupção do tratamento. A implementação destas medidas deve tomar em consideração fatores clínicos relevantes, incluindo a severidade da reação.

Utilização em populações especiais

Idosos

As doses recomendadas de 1 g administradas duas vezes por dia para os doentes com transplante renal e 1,5 g duas vezes por dia para doentes com transplante cardíaco ou hepático são adequadas para doentes idosos.

Compromisso renal

Deverão ser evitadas doses superiores a 1 g, administradas duas vezes por dia, em doentes com transplante renal com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), fora do período pós transplante imediato. Estes doentes devem ser também cuidadosamente observados. Não são necessários ajustes de doses em doentes com função tardia do enxerto renal no período pós-operatório (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com transplante cardíaco ou hepático e compromisso renal crónico grave.

Compromisso hepático grave

Não são necessários ajustes de dose em doentes com transplante renal com doença parenquimatosa hepática grave. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com transplante cardíaco com doença hepática parenquimatosa grave.

Tratamento durante os episódios de rejeição

Adultos

O ácido micofenólico (AMF) é o metabolito ativo do micofenolato de mofetil. A rejeição do transplante renal não provoca alterações na farmacocinética do AMF; não é necessária redução da dose ou interrupção do tratamento. Não há razão para ajustar a dose após rejeição do transplante cardíaco. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis relativos à rejeição do transplante hepático.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis para o tratamento da rejeição primária ou refratária em doentes pediátricos transplantados.

Modo de administração

Via oral.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, os comprimidos não devem ser esmagados para evitar a inalação ou o contacto direto da pele ou das membranas mucosas com o pó. Se tal contacto ocorrer, lave abundantemente com sabão e água; lave os olhos com água.

4.3 Contraindicações

- CellCept não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetil, ácido micofenólico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Foram observadas reações de hipersensibilidade a este medicamento (ver secção 4.8).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar sem que antes se apresente o resultado de um teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).
- O tratamento não deve ser administrado a mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias

Os doentes em tratamento com regimes imunossuppressores envolvendo associações de medicamentos, incluindo CellCept, apresentam risco aumentado de desenvolverem linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (ver secção 4.8). O risco parece estar mais relacionado com a intensidade e duração do efeito imunossupressor do que com o uso de qualquer agente específico. De modo a minimizar o risco de ocorrência de cancro de pele, a exposição aos raios solares e à radiação UV deverá ser condicionada pela utilização de roupa protetora e pela aplicação de um protetor solar de elevado índice de proteção.

Infeções

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo micofenolato de mofetil, apresentam risco aumentado de infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), infeções fatais e sépsis (ver secção 4.8). Tais infeções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou de hepatite C e de infeções causadas por poliomavírus (vírus BK associado a nefropatia, vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva, LMP). Foram notificados casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou hepatite C em doentes portadores tratados com imunossuppressores. Estas infeções são frequentemente relacionadas com uma elevada carga imunossupressiva total e podem conduzir a estados graves ou fatais que os médicos deverão considerar no diagnóstico diferencial dos doentes imunodeprimidos com deterioração da função renal ou com sintomas neurológicos. O ácido micofenólico tem um efeito citostático nos linfócitos B e T, por isso pode ocorrer um aumento da gravidade de COVID-19, e deve ser considerada ação clínica apropriada.

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em associação com infeções recorrentes em doentes em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou

a que os níveis séricos de IgG voltassem ao normal. Devem dosear-se as imunoglobulinas séricas dos doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que desenvolvem infeções recorrentes. Nos casos de hipogamaglobulinemia sustentada e clinicamente relevante, deve considerar-se intervenção clínica adequada tendo em conta os efeitos citostáticos potentes do ácido micofenólico sobre os linfócitos T e B.

Existem casos publicados de bronquiectasias em adultos e crianças em tratamento com micofenolato de mofetil em associação com outros imunossuppressores. Em alguns destes casos, a troca de micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a uma melhoria dos sintomas respiratórios. O risco de bronquiectasias pode estar associado à hipogamaglobulinemia ou a um efeito direto sobre o pulmão. Foram também notificados casos isolados de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Recomenda-se investigação dos casos em que os doentes desenvolvam sintomas pulmonares persistentes, tais como tosse e dispneia.

Sistema sanguíneo e imunitário

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser monitorizados para despiste da neutropenia que pode estar relacionada com o próprio tratamento, com medicação concomitante, infeções virais ou com uma associação destas causas. Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil deverão realizar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro meses de tratamento e, a seguir, mensalmente ao longo do primeiro ano. Se houver desenvolvimento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\text{microL}$), pode ser adequado interromper ou descontinuar o tratamento com micofenolato de mofetil.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores. Desconhece-se o mecanismo da AEP induzida pelo micofenolato de mofetil. Com a redução da dose ou descontinuação do tratamento com micofenolato de mofetil, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com micofenolato de mofetil só devem ser efetuadas sob supervisão adequada, de modo a minimizar o risco de rejeição do enxerto (ver secção 4.8).

Os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil devem ser instruídos a notificar imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetil, a vacinação pode ser menos eficaz, devendo evitar-se a utilização de vacinas produzidas a partir de organismos vivos atenuados (ver secção 4.5). A administração da vacina da gripe poderá ser útil. O médico deverá consultar as diretrizes nacionais relativas ao esquema de vacinação da gripe.

Gastrointestinal

O micofenolato de mofetil tem sido associado a uma incidência acrescida de efeitos adversos no aparelho digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração, hemorragias e perfuração do trato gastrointestinal. O tratamento deve ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

O micofenolato é um inibidor da desidrogenase da inosina-monofosfato (IMPDH). Por conseguinte, deve ser evitado em doentes com deficiência hereditária, rara, em hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGPRT), tais como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas de associação de regimes que contenham imunossuppressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo colestiramina, antibióticos) deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos do micofenolato e a sua eficácia (ver também secção 4.5).

Recomenda-se que o micofenolato de mofetil não deva ser administrado concomitantemente com azatioprina, uma vez que esta associação ainda não foi estudada.

A relação risco/benefício do micofenolato de mofetil em associação com sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

Monitorização terapêutica do fármaco

A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

Populações especiais

População pediátrica

Informações pós-comercialização muito limitadas indicam uma maior frequência dos seguintes acontecimentos adversos em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos:

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco.
- doenças do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco. Isto aplica-se a crianças com menos de 6 anos de idade em comparação com doentes mais velhos e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal. Os doentes a tomar micofenolato de mofetil devem efetuar hemogramas completos semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês no segundo e terceiro meses de tratamento e, depois, mensalmente durante o primeiro ano. Se ocorrer neutropenia, pode ser apropriado interromper ou suspender o micofenolato de mofetil.
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vômitos. O tratamento deve ser administrado com precaução em doentes com doenças graves ativas do sistema digestivo.

População idosa

Os doentes idosos podem apresentar risco aumentado de reações adversas, tais como certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos pelo citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com indivíduos mais jovens (ver secção 4.8).

Efeitos teratogénicos

O micofenolato é um teratogénico humano potente. Foram notificados abortos espontâneos (taxa de 45% a 49 %) e malformações congénitas (taxa estimada de 23% a 27%) após exposição ao micofenolato de mofetil durante a gravidez. Por conseguinte, o tratamento está contraindicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e seguir as recomendações apresentadas na secção 4.6 (por ex. métodos contraceptivos, testes de gravidez) antes, durante e após a terapêutica com micofenolato de mofetil. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato de mofetil têm conhecimento do risco de lesão para o bebé, da necessidade de contraceção eficaz e da necessidade de consultar imediatamente o médico se houver uma possibilidade de gravidez.

Contraceção (ver secção 4.6)

Devido à existência de evidência clínica robusta que demonstra um risco elevado de aborto e de malformações congénitas quando o micofenolato de mofetil é utilizado na gravidez, devem ser feitos todos os esforços para evitar uma gravidez durante o tratamento. Desta forma, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica com micofenolato de mofetil, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se o método de contraceção escolhido for a abstinência. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares para minimizar a possibilidade de falha da contraceção e de gravidez não planeada.

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

Materiais educacionais

De forma a ajudar os doentes a evitar a exposição fetal ao micofenolato e a fornecer informação de segurança importante adicional, o titular da Autorização de Introdução no Mercado irá fornecer materiais educacionais aos profissionais de saúde. Os materiais educacionais irão reforçar as advertências sobre a teratogenicidade do micofenolato, prestar aconselhamento na contraceção antes do início da terapêutica e orientação sobre a necessidade de testes de gravidez. O médico deverá fornecer informação completa sobre o risco teratogénico e as medidas de prevenção da gravidez a mulheres com potencial para engravidar e, conforme apropriado, aos doentes do sexo masculino.

Precauções adicionais

Os doentes não devem doar sangue durante a terapêutica ou pelo menos durante as 6 semanas após a descontinuação do micofenolato de mofetil. Os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato de mofetil.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores quando o micofenolato de mofetil foi administrado em associação com aciclovir, em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico do AMF) foram mínimas (o GAMF aumentou em 8%) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações do GAMF no plasma aumentam na presença de compromisso renal, tal como as concentrações de aciclovir, existe um potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou os seus pró-fármacos, por exemplo valaciclovir, competirem pela secreção tubular e poderão ocorrer aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Foi observada uma diminuição da exposição ao ácido micofenólico (AMF) quando antiácidos, tais como hidróxido de magnésio e de alumínio, e IBPs, incluindo lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com micofenolato de mofetil. Não foram observadas diferenças significativas na comparação das taxas de rejeição de transplante ou taxas de perda de enxerto entre os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil a tomar IBPs vs os doentes em tratamento com micofenolato de mofetil que não tomam IBPs. Estes dados suportam a extrapolação deste resultado para todos os antiácidos porque a diminuição da exposição quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com hidróxido de magnésio e de alumínio é consideravelmente menor do que quando o micofenolato de mofetil foi coadministrado com IBPs.

Medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática (por exemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Deve-se ter precaução com os medicamentos que interferem com a recirculação entero-hepática dado o seu potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Colestiramina

Após a administração de 1,5 g de micofenolato de mofetil em dose única a indivíduos saudáveis normais previamente tratados com 4 g de colestiramina três vezes por dia, durante 4 dias, verificou-se uma redução de 40% na AUC do AMF (ver secção 4.4 e secção 5.2). Deve-se ter precaução durante a administração concomitante dado o potencial para reduzir a eficácia do micofenolato de mofetil.

Ciclosporina A

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil.

No entanto, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, deve ser esperado um aumento de cerca de 30% na AUC do AMF. A CsA interfere com a reciclagem entero-hepática do AMF, o que resulta na redução da exposição em 30 - 50% ao AMF em doentes com transplante renal tratados com micofenolato de mofetil e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4). Por outro lado, alterações na exposição ao AMF devem ser expectáveis quando os doentes trocam de CsA para um dos imunossuppressores que não interferem com o ciclo entero-hepático do AMF.

Os antibióticos que eliminam bactérias produtoras de β -glucuronidase no intestino (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e antibióticos da classe das penicilinas) podem interferir com a recirculação entero-hepática do GAMF/AMF e, conseqüentemente, originar uma exposição ao AMF sistémica diminuída. Está disponível informação sobre os seguintes antibióticos:

Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

Em doentes com transplante renal, foram notificadas reduções de cerca de 50 % das concentrações pré-dose (mínima) de AMF nos dias imediatamente a seguir ao início do tratamento com ciprofloxacina oral ou amoxicilina mais ácido clavulânico. Este efeito teve tendência a diminuir com a utilização continuada do antibiótico e a terminar poucos dias após a descontinuação do antibiótico. A alteração do nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao AMF. Como tal, normalmente não deverá ser necessária uma modificação da dose de micofenolato de mofetil na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica rigorosa durante a associação e imediatamente após o tratamento com o antibiótico.

Norfloxacina e metronidazol

Em voluntários saudáveis, não se observou interação significativa quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com norfloxacina ou metronidazol separadamente. No entanto, a associação de norfloxacina com metronidazol diminuiu a exposição ao AMF em aproximadamente 30%, após dose única de micofenolato de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

Medicamentos que afetam a glucuronidação (por exemplo, isavuconazol, telmisartan)

A administração concomitante de medicamentos que afetam a glucuronidação do AMF pode alterar a exposição ao AMF. Recomenda-se, por isso, precaução na administração concomitante destes medicamentos com micofenolato de mofetil.

Isavuconazol

Foi observado um aumento da exposição ($AUC_{0-\infty}$) ao AMF em 35% com a administração concomitante de isavuconazol.

Telmisartan

A administração concomitante de telmisartan e micofenolato de mofetil resultou numa redução de aproximadamente 30% das concentrações de AMF. O telmisartan altera a eliminação do AMF ao aumentar a expressão do PPAR gama (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), que por sua vez resulta numa expressão e atividade aumentada da isoforma 1A9 da uridina difosfato glucoroniltransferase (UGT1A9). Ao comparar taxas de rejeição de transplantes, taxas de perda de enxerto ou perfis de reações adversas entre doentes em tratamento com micofenolato de mofetil com e sem terapêutica concomitante com telmisartan, não se observaram conseqüências clínicas da farmacocinética de interações fármaco-fármaco.

Ganciclovir

Com base nos resultados dos ensaios de administração em dose única de doses recomendadas de micofenolato de mofetil oral e de ganciclovir intravenoso, e com base nos efeitos conhecidos do compromisso renal na farmacocinética do micofenolato de mofetil (ver secção 4.2) e do ganciclovir, prevê-se que a administração concomitante destes fármacos (que competem para os mecanismos de secreção tubular renal) resulte no aumento da concentração do GAMF e do ganciclovir. Não se prevê alteração substancial na farmacocinética do AMF e não é necessário ajuste da dose de micofenolato de mofetil. Em doentes com compromisso renal nos quais o micofenolato de mofetil e o ganciclovir ou os seus pró-fármacos, por exemplo valganciclovir, são coadministrados, deverão ser respeitadas as recomendações posológicas para o ganciclovir e os doentes deverão ser cuidadosamente controlados.

Contraceptivos orais

A farmacodinâmica e farmacocinética dos contraceptivos orais não foram afetadas num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 5.2).

Rifampicina

Em doentes que não tomem ciclosporina, a administração concomitante de micofenolato de mofetil e rifampicina originou uma diminuição da exposição ao AMF (AUC_{0-12h}) de 18% a 70%. Recomenda-se a monitorização dos níveis de exposição ao AMF e o ajuste das doses de micofenolato de mofetil em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

Sevelâmero

Quando o micofenolato de mofetil foi administrado concomitantemente com sevelâmero, foi observada diminuição da C_{max} e da AUC_{0-12h} do AMF em, respetivamente, 30% e 25%, sem quaisquer consequências clínicas (i.e., rejeição do enxerto). No entanto, recomenda-se a administração de micofenolato de mofetil pelo menos uma hora antes ou três horas após a toma de sevelâmero, de modo a minimizar o impacto na absorção do AMF. Não existem dados sobre micofenolato de mofetil com outros fixadores de fósforo que não o sevelâmero.

Tacrolímus

Em doentes com transplante hepático a iniciarem micofenolato de mofetil e tacrolímus, a AUC e C_{max} do AMF, o metabolito ativo do micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela coadministração com tacrolímus. Por outro lado, verificou-se um aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolímus quando doses múltiplas de micofenolato de mofetil (1,5 g duas vezes por dia) foram administradas a doentes com transplante hepático em tratamento com tacrolímus. No entanto, em doentes com transplante renal, a concentração de tacrolímus não parece ser alterada pelo micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4)

Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de micro-organismos vivos atenuados a doentes com resposta imunitária diminuída. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (ver também secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações potenciais

A coadministração de probenecide com micofenolato de mofetil em macacos eleva o AUC plasmático do GAMF em 3 vezes. Desta forma, outras substâncias conhecidas por sofrerem secreção tubular renal podem competir com o GAMF, e assim elevarem as concentrações plasmáticas de GAMF ou de outras substâncias que sofram também secreção tubular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A gravidez deve ser evitada durante a utilização de micofenolato de mofetil. Por isso, mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção seguro (ver secção 4.3) antes de iniciar a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminar a terapêutica, exceto se a abstinência for o método de contraceção escolhido. É preferível a utilização em simultâneo de dois métodos de contraceção complementares.

Gravidez

O micofenolato de mofetil está contraindicado durante a gravidez exceto se não houver um tratamento alternativo adequado para prevenir a rejeição do transplante. O tratamento não deve ser iniciado até ser apresentado um resultado negativo do teste de gravidez, de modo a excluir o uso não intencional na gravidez (ver secção 4.3).

As doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo têm de ser informadas do aumento do risco de abortos e malformações congénitas no início do tratamento e têm de ser aconselhadas relativamente à prevenção e planeamento da gravidez.

Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar dois resultados negativos para um teste de gravidez serológico ou de urina, com uma sensibilidade de pelo menos 25 mUI/ml, de modo a excluir a exposição não intencional de um embrião ao micofenolato. Recomenda-se que o segundo teste seja feito 8–10 dias depois do primeiro teste. Nos transplantes de dadores cadáveres, se não for possível realizar dois testes com 8–10 dias de intervalo antes do início do tratamento (devido ao período de disponibilidade do órgão para transplante) tem de ser realizado um teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento e outro teste 8–10 dias mais tarde. Os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após conhecimento de qualquer intervalo na contraceção). Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com a doente. As doentes deverão ser instruídas para consultarem imediatamente o seu médico se engravidarem.

O micofenolato é um teratogénico humano potente, que apresenta um risco aumentado de abortos espontâneos e malformações congénitas no caso de exposição durante a gravidez;

- Foram notificados abortos espontâneos em 45 a 49% das mulheres grávidas expostas ao micofenolato de mofetil, em comparação a uma taxa notificada entre 12 e 33% em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil.
- Tendo por base notificações publicadas na literatura, ocorreram malformações em 23 a 27% dos nados-vivos, em mulheres expostas ao micofenolato de mofetil durante a gravidez (em comparação com 2 a 3% dos nados-vivos na população geral e de, aproximadamente, 4 a 5% dos nados-vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em filhos de doentes expostas ao micofenolato durante a gravidez, em associação com outros imunossuppressores. As seguintes malformações foram notificadas mais frequentemente:

- Alterações do ouvido (por ex. má formação ou ausência do ouvido externo), atresia do canal auditivo externo (ouvido médio);
- Malformações faciais tais como lábio leporino, fenda palatina, micrognatismo e hipertelorismo orbital;
- Alterações do olho (por ex. coloboma);
- Cardiopatias congénitas tais como defeitos do septo interauricular e interventricular;
- Malformações dos dedos (por ex. polidactilia, sindactilia);

- Malformações traqueoesofágicas (por ex. atresia do esófago);
- Malformações do sistema nervoso, tais como espinha bífida;
- Malformações renais.

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

- Microftalmia;
- Quisto no plexo coroídeo congénito;
- Agenesia do septo pelúcido;
- Agenesia do nervo olfativo.

Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados limitados mostram que o ácido micofenólico é excretado no leite humano. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves com ácido micofenólico em lactentes, o tratamento está contraindicado em mães a amamentar (ver secção 4.3).

Homens

A evidência clínica limitada disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após exposição paterna ao micofenolato de mofetil.

O AMF é um potente teratógeno. Não se sabe se o AMF está presente no sémen. Estimativas com base em dados obtidos em animais mostram que a quantidade máxima de AMF que poderá eventualmente ser transferida para a mulher é tão reduzida que seria improvável que tivesse algum efeito. Em estudos com animais, o micofenolato demonstrou ser genotóxico em concentrações que excedem a exposição terapêutica humana apenas por pequenas margens, pelo que o risco de efeito genotóxico nas células do esperma não pode ser completamente excluído.

Por isso, são recomendadas as seguintes medidas de precaução: recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras do sexo feminino utilizem contraceção segura durante o tratamento do doente do sexo masculino e até pelo menos 90 dias após o fim do tratamento com micofenolato de mofetil. Os doentes do sexo masculino com potencial reprodutivo devem ser alertados e devem discutir com um profissional de saúde qualificado sobre os potenciais riscos de conceber uma criança.

Fertilidade

O micofenolato de mofetil não afetou a fertilidade do rato macho em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistémica a esta dose representa 2 a 3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3 a 2 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Num estudo sobre a fertilidade e reprodução realizado no rato fêmea, as doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformações (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) na primeira geração de crias, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistémica a esta dose foi aproximadamente 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Não se verificam efeitos sobre os parâmetros de fertilidade e reprodução nas fêmeas com crias ou na geração seguinte.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O micofenolato de mofetil tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento pode causar sonolência, confusão, tonturas, tremores ou hipotensão e, por isso, os doentes são aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Diarreia (até 52,6%), leucopenia (até 45,8%), infecções bacterianas (até 39,9%) e vômitos (até 39,1%) foram algumas das reações adversas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com ciclosporina e corticosteroides. Também houve evidência de uma maior frequência de certos tipos de infecções (ver secção 4.4).

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

Tabela 1 Reações adversas em estudos para investigar o tratamento com micofenolato de mofetil em adultos e adolescentes ou provenientes da vigilância pós-comercialização

Reação Adversa			
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
	Frequência	Frequência	Frequência
Infeções e infestações			
Infeções bacterianas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções fúngicas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções protozoárias	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Infeções virais	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasma	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Cancro de pele	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Equimoses	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Leucocitose	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico			
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Depressão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Sonolência	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Cardiopatias			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Vasculopatias			
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Muito raras	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais			
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erucação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Ulceração da boca	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
Afeções hepatobiliares			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ictericia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			

Reação Adversa	Transplante renal	Transplante hepático	Transplante cardíaco
Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Doenças renais e urinárias			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Tumores malignos

Os doentes em tratamento com regimes imunossupressores compostos por associações de medicamentos, incluindo micofenolato de mofetil apresentam maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (ver secção 4.4). Os dados de segurança de 3 anos, obtidos em doentes com transplante renal ou cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de tumores malignos, comparativamente com os dados de 1 ano. Os doentes com transplante hepático foram seguidos durante pelo menos 1 ano, mas durante menos de 3 anos.

Infeções

Todos os doentes tratados com imunossuppressores apresentam risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco aumenta com a carga imunossupressora total (ver secção 4.4). As infeções mais graves foram sépsis, peritonite, meningite, endocardite, tuberculose e infeção micobacteriana atípica. As infeções oportunistas mais frequentes em doentes submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil (2 g ou 3 g diários) com outros imunossuppressores em ensaios clínicos controlados em doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático, seguidos durante pelo menos um ano, foram candidíase mucocutânea, virémia/síndrome CMV e Herpes simplex. A proporção de doentes com virémia/síndrome CMV foi de 13,5%. Foram notificados casos de vírus BK associado a nefropatia, assim como casos de vírus JC associado a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com imunossuppressores, incluindo micofenolato de mofetil.

Doenças do sangue e do sistema linfático

As citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil e podem conduzir ou contribuir para a ocorrência de infeções e hemorragias (ver secção 4.4). Foram notificadas agranulocitose e neutropenia, por isso, recomenda-se a monitorização regular de doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplásica e depressão da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritroide pura (AEP) em doentes tratados com micofenolato de mofetil (ver secção 4.4).

Foram observados casos isolados de morfologia anormal dos neutrófilos, incluindo anomalia Pelger-Huët adquirida, em doentes tratados com micofenolato de mofetil. Estas alterações não estão associadas a insuficiência da função dos neutrófilos. Nos exames hematológicos, estas alterações podem sugerir um “desvio para a esquerda” na maturidade dos neutrófilos, o que pode ser erroneamente interpretado como um sinal de infeção em doentes imunodeprimidos, como aqueles em tratamento com micofenolato de mofetil.

Doenças gastrointestinais

As doenças gastrointestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetil. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais, frequentemente agravadas com hemorragia, bem como hematémese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de registo. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vómitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e reação anafilática.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Foram notificados casos de aborto espontâneo em doentes expostas ao micofenolato de mofetil, principalmente no primeiro trimestre, ver secção 4.6.

Anomalias congénitas

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, em filhos de doentes expostas a micofenolato em associação com outros imunossuppressores, ver secção 4.6.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Existiram notificações isoladas de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar em doentes tratados com micofenolato de mofetil em associação com outros agentes imunossuppressores, algumas das quais foram fatais. Foram também notificadas bronquiectasias em crianças e adultos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em doentes sob terapêutica com micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossuppressores.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Durante os ensaios de registo foi muito frequentemente notificado edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram notificadas com muita frequência.

Na experiência de pós-comercialização foi descrita síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de novo de purina como uma reação pro-inflamatória paradoxal associada ao micofenolato de mofetil e ácido micofenólico, caracterizada por febre, artralgia, artrite, dor muscular e elevação dos marcadores inflamatórios. Casos descritos na literatura mostraram rápida melhoria após a descontinuação do medicamento.

Populações especiais

População pediátrica

O tipo e a frequência das reações adversas foram avaliados num ensaio clínico de longa duração, que recrutou 33 doentes pediátricos transplantados renais, com idades compreendidas entre os 3 anos e os 18 anos, aos quais foram administrados 23 mg/kg de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia. De maneira geral, o perfil de segurança nestas 33 crianças e adolescentes foi semelhante àquele observado em recetores adultos de transplantes alogénicos de órgãos sólidos.

Foram feitas observações similares noutro ensaio clínico, que recrutou 100 doentes pediátricos com transplante renal com idades compreendidas entre 1 e 18 anos de idade. O tipo e a frequência das reações adversas ocorridas em doentes que receberam 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil por via oral, duas vezes por dia, foram comparáveis aos observados em doentes adultos que receberam 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia. Na Tabela 2, abaixo, apresenta-se um resumo das reações adversas mais frequentes:

Tabela 2 **Resumo das reações adversas observadas com maior frequência num ensaio para investigar o micofenolato de mofetil em 100 doentes pediátricos transplantados renais (administração baseada na idade/área de superfície [600 mg/m², até 1 g/m² BID.]**

Reação adversa (MedDRA)	<6 anos (n=33)	6-11 anos (n=34)	12-18 anos (n=33)
Classes de sistemas de órgãos			
Infeções e infestações	Muito frequentes (48,5%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (51,5%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Leucopenia	Muito frequentes (30,3%)	Muito frequentes (29,4%)	Muito frequentes (12,1%)
Anemia	Muito frequentes (51,5%)	Muito frequentes (32,4%)	Muito frequentes (27,3%)
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes (87,9%)	Muito frequentes (67,6%)	Muito frequentes (30,3%)
Vómitos	Muito frequentes (69,7%)	Muito frequentes (44,1%)	Muito frequentes (36,4%)

Com base em dados limitados de subconjuntos (i.e. 33 dos 100 doentes), verificou-se uma maior frequência de diarreia grave (frequente, 9,1%) e candidíase mucocutânea (muito frequente, 21,2%) em crianças com menos de 6 anos de idade, em comparação com a coorte pediátrica mais velha, na qual não foram registados casos de diarreia grave (0,0%) e a candidíase mucocutânea foi frequente (7,5%).

A análise da literatura médica disponível sobre doentes pediátricos com transplante hepático e cardíaco revela que o tipo e a frequência das reações adversas notificadas são consistentes com as observadas em doentes pediátricos e adultos após transplante renal.

Dados pós-comercialização muito limitados indicam uma maior frequência das seguintes reações adversas em doentes com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos (ver secção 4.4):

- linfomas e outras neoplasias malignas, em particular doenças linfoproliferativas pós-transplante em doentes com transplante cardíaco
- perturbações do sangue e do sistema linfático, incluindo anemia e neutropenia, em doentes com transplante cardíaco com menos de 6 anos de idade, em comparação com doentes mais velhos, e em comparação com recetores pediátricos de transplante hepático/renal
- perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia e vómitos.

Os doentes com transplante renal com menos de 2 anos de idade podem estar sujeitos a um risco mais elevado de infeções e acontecimentos respiratórios, em comparação com os doentes mais velhos. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, devido a um número muito limitado de notificações pós-comercialização relativos aos mesmos doentes que sofrem de infeções múltiplas.

Em caso de efeitos indesejáveis, a redução ou interrupção temporária da dose pode ser considerada, se clinicamente necessária.

Idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos), podem estar, de uma forma geral, apresentar risco aumentado de ocorrência de reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com micofenolato de mofetil como parte de um regime imunossupressor combinado podem estar sujeitos a um risco aumentado de desenvolverem certas infeções (incluindo doença invasiva dos tecidos por citomegalovírus) e, possivelmente, de hemorragias gastrointestinais e edema pulmonar, em comparação com doentes mais jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram recebidas notificações de sobredosagem com micofenolato de mofetil, a partir de ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. Na grande maioria destes casos, ou não foram notificados acontecimentos adversos, ou estes estavam em linha com o perfil de segurança conhecido do medicamento e tiveram um desfecho favorável. Contudo, foram observados acontecimentos adversos graves isolados, incluindo um caso fatal, durante a experiência pós-comercialização.

Prevê-se que a sobredosagem com micofenolato de mofetil possa, possivelmente, resultar na supressão intensa do sistema imunitário e aumentar a suscetibilidade a infeções e a supressão da medula óssea (ver secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com micofenolato de mofetil deve ser interrompido ou a dose reduzida (ver secção 4.4).

Não se prevê que a hemodiálise remova quantidades clinicamente significativas de AMF ou GAMF. Os sequestradores dos ácidos biliares como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação entero-hepática do fármaco (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Código ATC LO4AA06

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do AMF. O AMF é um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da IMPDH, inibindo por isso a via *de novo* da síntese do nucleótido da guanosina sem incorporação no ADN. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B em relação à síntese *de novo* das purinas para proliferarem, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias de recurso, o AMF tem efeitos citostáticos mais potentes sobre os linfócitos que sobre outras células. Além da sua inibição da IMPDH e da consequente privação de linfócitos, o AMF também influencia os pontos de controlo celulares responsáveis pela programação metabólica dos linfócitos. Usando células T CD4+, foi demonstrado que o AMF modifica as atividades transcricionais nos linfócitos

passando de um estado proliferativo para processos catabólicos relevantes para o metabolismo e sobrevivência, e conduzindo a um estado letárgico das células T, no qual as células deixam de responder ao seu antígeno específico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o micofenolato de mofetil sofre uma absorção rápida e extensa e uma metabolização pré-sistêmica completa no metabolito ativo AMF. Como foi demonstrado pela supressão da rejeição aguda após o transplante renal, a atividade imunossupressora do micofenolato de mofetil correlaciona-se com a concentração de AMF. A biodisponibilidade média do micofenolato de mofetil administrado por via oral, baseada na AUC do AMF, foi de 94% relativamente ao micofenolato de mofetil administrado por via intravenosa. Os alimentos não tiveram efeito na extensão da absorção (AUC do AMF) do micofenolato de mofetil quando administrado em doses de 1,5 g duas vezes por dia a doentes com transplante renal. No entanto, a C_{max} do AMF diminuiu 40% na presença de alimentos. O micofenolato de mofetil não é mensurável no plasma após administração oral.

Distribuição

Como resultado do ciclo entero-hepático, aumentos secundários da concentração de AMF no plasma são observados geralmente a 6 - 12 horas aproximadamente após a administração da dose. A administração concomitante da colestiramina (4 g três vezes por dia) está associada a uma redução de aproximadamente 40% da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática.

Em concentrações clinicamente relevantes, o AMF liga-se em 97% à albumina plasmática. No período inicial após o transplante (< 40 dias após o transplante), os doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático apresentaram AUC médias do AMF aproximadamente 30% inferiores e C_{max} aproximadamente 40% inferiores relativamente às observadas no período tardio após o transplante (3 - 6 meses após o transplante).

Biotransformação

O AMF é metabolizado principalmente pela glucuronil-transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronido fenólico inativo do AMF (GAMF). *In vivo*, o GAMF é convertido novamente em AMF livre através da recirculação entero-hepática. Também é formado um pequeno acil-glicuronídeo (AcGAMF). O AcGAMF é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos indesejáveis do micofenolato de mofetil (diarreia, leucopenia).

Eliminação

Uma quantidade negligenciável de substância é excretada sob a forma de AMF (< 1% da dose) na urina. A administração oral do micofenolato de mofetil radiomarcado originou uma recuperação completa da dose administrada, sendo 93% da dose administrada recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (cerca de 87%) da dose administrada é excretada na urina sob a forma de GAMF.

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF. Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

A disposição do AMF depende de vários transportadores. Os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATPs) e a proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2) estão envolvidos na disposição do AMF; as isoformas OATP, a MRP2 e a proteína resistente ao cancro da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar de glicuronídeos. A proteína 1 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP1) também é capaz de transportar o AMF, no

entanto a sua contribuição parece estar limitada ao processo de absorção. No rim, o AMF e os seus metabolitos têm uma potencial interação com os transportadores renais de aniões orgânicos.

A recirculação entero-hepática interfere com a determinação exata dos parâmetros de disposição do AMF; apenas podem ser indicados valores aparentes. Em voluntários saudáveis e doentes com doença autoimune foram observados valores aproximados de depuração de 10,6 l/h e 8,27 l/h, respetivamente, e valores de semivida de 17 h. Em doentes transplantados, os valores médios de depuração foram superiores (variando entre 11,9-34,9 l/h) e os valores médios de semivida mais curtos (5-11 h) havendo pouca diferença entre doentes com transplante renal, hepático ou cardíaco. Em doentes individuais, estes parâmetros de eliminação variaram de acordo com o tipo de tratamento concomitante com outros imunossuppressores, tempo após transplante, concentração plasmática de albumina e função renal. Estes fatores explicam porque se verifica uma exposição reduzida ao micofenolato quando o micofenolato de mofetil é administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.5) e porque as concentrações plasmáticas tendem a aumentar ao longo do tempo em comparação com o que é observado imediatamente após o transplante.

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo) a AUC média do AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) foi 28 - 75% superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou em indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média do GAMF em dose única foi 3 - 6 vezes superior em indivíduos com compromisso renal grave do que em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou em indivíduos saudáveis e normais, de acordo com a eliminação renal conhecida do GAMF. A administração de doses múltiplas de micofenolato de mofetil em doentes com compromisso renal crónico grave não foi estudada. Não existem dados disponíveis referentes a doentes com transplante cardíaco ou hepático com compromisso renal crónico grave.

Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal após o transplante, a AUC_{0-12h} média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC_{0-12h} média de GAMF no plasma foi 2 - 3 vezes superior em relação a doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. Pode ocorrer um aumento transitório da fração livre da concentração plasmática do AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil.

Compromisso hepático

Em voluntários com cirrose alcoólica, os processos de glucuronização hepática do AMF foram relativamente pouco afetados pela doença parenquimatosa hepática. Os efeitos da doença hepática nestes processos dependem provavelmente da doença em particular. A doença hepática com lesão predominantemente biliar, tal como a cirrose biliar primária, pode evidenciar um efeito diferente.

População pediátrica

Em 33 doentes pediátricos com transplante alogénico renal, foi estabelecido que a dose prevista para atingir uma AUC_{0-12h} do AMF mais próxima da exposição alvo de 27,2 h·mg/l foi de 600 mg/m², e que as doses calculadas com base na ASC estimada reduziram a variabilidade interindividual (coeficiente de variação, (CV)) em cerca de 10%. Portanto, a dose baseada na ASC é preferível à dose baseada no peso corporal.

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em até 55 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 1 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m², até 1 g/m², de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral. Esta dose originou valores de AUC do AMF semelhantes aos observados em doentes adultos com transplante renal, tratados com micofenolato de mofetil numa dose de 1 g, duas vezes por dia, nos períodos de pós-transplante imediato e tardio, conforme a Tabela 3 abaixo. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários pediátricos foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

Um estudo aberto sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do micofenolato de mofetil oral realizado em doentes pediátricos com transplante hepático incluiu 7 doentes avaliáveis em tratamento concomitante com ciclosporina e corticosteroides. Foi estimada a dose prevista para atingir uma exposição de 58 h-mg/l no período estável após o transplante. A média ± DP da AUC₀₋₁₂ (ajustada para uma dose de 600 mg/m²) foi de 47,0±21,8 h-mg/l, a C_{max} ajustada foi de 14,5±4,21 mg/l, com um tempo mediano até à concentração máxima de 0,75 h. Assim, para atingir a AUC₀₋₁₂ alvo de 58 h-mg/l no período de pós-transplante tardio, teria sido necessária uma dose no intervalo de 740-806 mg/m², duas vezes por dia, na população do estudo.

Uma comparação dos valores de AUC pela dose normalizada de AMF (até 600 mg/m²) em 12 doentes pediátricos com transplante renal, com menos de 6 anos de idade, aos 9 meses após o transplante com aqueles valores em 7 doentes pediátricos com transplante hepático [idade mediana de 17 meses (intervalo: 10-60 meses aquando da inclusão)] aos 6 meses ou mais após o transplante revelaram que, na mesma dose, os valores de AUC foram em média 23% mais baixos nos doentes pediátricos hepáticos em comparação com os doentes pediátricos renais. Isto é consistente com a necessidade de doses mais elevadas em doentes adultos transplantados hepáticos em comparação com doentes adultos transplantados renais para atingir a mesma exposição.

Em doentes adultos transplantados, aos quais foi administrada a mesma dose de micofenolato de mofetil, há exposição semelhante ao AMF entre doentes com transplantes renais e cardíacos. Em linha com a semelhança estabelecida na exposição ao AMF entre doentes pediátricos com transplantes renais e doentes adultos com transplantes renais nas respetivas doses aprovadas, os dados existentes permitem concluir que a exposição ao AMF na dose recomendada será semelhante em doentes pediátricos com transplantes cardíacos e doentes adultos com transplantes cardíacos.

Tabela 3 Parâmetros médios de farmacocinética do AMF calculados por idade e tempo pós-transplante (renal)

Grupo etário (n)		C _{max} Ajustada mg/l ^A média ± DP	AUC ₀₋₁₂ Ajustada h-mg/l média ± DP (IC) ^A
Dia 7			
<6 anos	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 anos	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 anos	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
valor-p ^B		-	-
<2 anos ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 anos	(141)		27,2±11,6
Mês 3			
<6 anos	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 anos	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 anos	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
valor-p ^B		-	-
<2 anos ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 anos	(104)		50,3±23,1
Mês 9			
<6 anos	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7

Grupo etário (n)	C_{max} Ajustada mg/l ^A média ± DP	AUC ₀₋₁₂ Ajustada h-mg/l média ± DP (IC) ^A
6 - <12 anos (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 anos (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
valor-p ^B	0,004	-
<2 anos ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 anos (70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h}= área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o tempo 0 h até ao tempo 12 h; IC=intervalo de confiança; C_{max}= concentração máxima; AMF=ácido micofenólico; DP=desvio padrão; n=número de doentes.

^A Nos grupos etários pediátricos, a C_{max} e a AUC_{0-12h} são ajustadas para a dose de 600 mg/m² (intervalos de confiança de 95% [ICs] apenas para a AUC_{0-12h} no Dia 7); no grupo dos adultos, a AUC_{0-12h} é ajustada para a dose de 1 g.

^B O valor-p representa o valor-p combinado para os três principais grupos etários pediátricos e é indicado apenas se for significativo (p<0,05).

^C O grupo etário <2 anos é um subconjunto do grupo <6 anos: não foram feitas comparações estatísticas.

^D n=20.

^E Os dados de um doente não estavam disponíveis devido a erro de amostragem.

^F n=16.

Idosos

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes idosos (≥ 65 anos) quando comparada com os doentes transplantados mais jovens.

Doentes a tomar contraceptivos orais

Um estudo da coadministração do micofenolato de mofetil (1 g duas vezes por dia) e contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol (0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodeno (0,05 mg a 0,10 mg), realizado em 18 mulheres não transplantadas (e não medicadas com outros imunossuppressores) durante 3 ciclos menstruais consecutivos, não revelou influência clinicamente relevante do micofenolato de mofetil na ação supressora da ovulação dos contraceptivos orais. Os níveis séricos de LH, FSH e progesterona não foram afetados significativamente. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada num grau clinicamente significativo pela coadministração do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos experimentais, o micofenolato de mofetil não se revelou cancerígeno. A dose mais elevada testada nos estudos de carcinogenicidade animal resultou em aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 a 2 vezes a exposição sistémica (AUC ou C_{max}) observada nos doentes com transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia.

Dois ensaios de genotoxicidade (ensaio do linfoma de rato *in vitro* e teste do micronúcleo de medula óssea de rato *in vivo*) revelaram que o micofenolato de mofetil tinha potencial para causar aberrações cromossómicas. Estes efeitos podem ser relacionados com o modo de ação farmacodinâmico, ou seja, a inibição da síntese dos nucleótidos em células sensíveis. Outros testes *in vitro* para deteção de mutações genéticas não demonstraram a existência de atividade genotóxica.

Nos estudos teratológicos no rato e coelho ocorreu reabsorção fetal e malformações no rato com 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) e no coelho com 90 mg/kg/dia (incluindo anomalias cardiovasculares e renais, tais como ectopia cordial, rins ectópicos, hérnia do diafragma e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a estes níveis é aproximadamente equivalente ou inferior a 0,5 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal, e aproximadamente, 0,3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco (ver secção 4.6).

Os sistemas hematopoiético e linfóide foram os primeiros a ser afetados nos estudos toxicológicos com micofenolato de mofetil realizados no rato, ratinho, e cão e macaco. Estes efeitos ocorreram a níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou inferiores à exposição clínica à dose recomendada de 2 g/dia doentes com transplante renal. Foram observados efeitos gastrointestinais no cão para níveis de exposição sistêmica equivalentes ou inferiores à exposição clínica às doses recomendadas. Os efeitos gastrointestinais e renais consistentes com a desidratação foram também observados no macaco com a dose mais elevada (níveis de exposição sistêmica equivalente a, ou superior, à exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica do micofenolato de mofetil parece ser consistente com os acontecimentos adversos observados nos ensaios clínicos, que agora fornecem dados de maior relevância relativos à população de doentes (ver secção 4.8).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que a substância ativa, AMF, pode representar um risco para as águas subterrâneas através da filtração das margens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

CellCept comprimidos
celulose microcristalina
polividona (K-90)
croscarmelose sódica
estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
hidroxipropil metilcelulose
hidroxipropil celulose
dióxido de titânio (E171)
polietileno glicol 400
laca de alumínio indigotina (E132)
óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fitas contentoras blister de PVC/folha de alumínio

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película: 1 embalagem contém 50 comprimidos (blisters de 10)
embalagens múltiplas contendo 150 comprimidos (3 embalagens de 50)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/002 CellCept (50 comprimidos)
EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) comprimidos, embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 1996
Data da renovação mais recente: 13 de março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de dezembro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

- CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
- CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemanha.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

- CellCept 250 mg cápsulas
- CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemanha.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá acordar com a Autoridade Competente Nacional sobre o conteúdo e formato do programa educacional e do questionário de gravidez de seguimento, incluindo meios de comunicação, modalidade de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem por objetivo assegurar que os profissionais de saúde e os doentes têm conhecimento da teratogenicidade e mutagenicidade, da necessidade para testes de gravidez antes de iniciar a terapêutica com CellCept, os requisitos de contraceção tanto para os doentes homens e mulheres e o que fazer no caso de ocorrer gravidez durante o tratamento com CellCept.

O titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o CellCept se encontra comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem CellCept recebam o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o médico prescritor
- Pacote de informação para o doente

O material educacional para o profissional de saúde deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

O pacote de informação para o doente deve conter:

- O Folheto Informativo
- Guia para os doentes

Os materiais educacionais devem conter os seguintes elementos chave:

Devem ser fornecidos guias separados para profissionais de saúde e doentes. Para os doentes o texto deverá ser separado de forma adequada para homens e mulheres. Nestes guias, devem ser abordadas as seguintes áreas:

- Uma introdução em cada guia irá informar o leitor que o objetivo do guia é informar que a exposição fetal tem de ser evitada e como minimizar o risco de defeitos congénitos e abortos associados ao micofenolato de mofetil. Irá explicar que apesar deste guia ser muito importante, este não fornece informação completa sobre o micofenolato de mofetil e que o RCM (profissionais de saúde) e folheto informativo (doentes) que acompanham o medicamento têm também de ser lidos atentamente.
- Informação de suporte sobre a teratogenicidade e a mutagenicidade do micofenolato de mofetil em humanos. Esta secção irá fornecer informação de suporte importante sobre a teratogenicidade e a mutagenicidade do micofenolato de mofetil. Irá fornecer detalhes sobre a natureza e magnitude do risco, em linha com a informação presente no RCM. A informação fornecida nesta secção irá facilitar uma correta compreensão do risco e explicar o racional para as medidas de prevenção de gravidez seguintes. Os guias devem também mencionar que os doentes não devem dar este fármaco a nenhuma outra pessoa.
- Aconselhamento aos doentes: esta secção irá realçar a importância de um diálogo preciso, informativo e permanente entre o doente e o profissional de saúde sobre os riscos de uma gravidez associada ao micofenolato de mofetil e as estratégias relevantes de minimização, incluindo escolhas de tratamento alternativas, se aplicável. A necessidade de planear uma gravidez irá ser destacada.
- A necessidade de evitar exposição fetal: requisitos de contraceção antes, durante e após o tratamento com micofenolato de mofetil para doentes com potencial para engravidar. Serão explicados os requisitos contraceptivos para doentes do sexo masculino sexualmente ativos (incluindo homens submetidos a vasectomia) e doentes do sexo feminino com potencial para engravidar. Será claramente indicada a necessidade para a contraceção antes, durante e após o tratamento com micofenolato de mofetil, incluindo detalhes sobre a duração de tempo em que a contraceção se deve manter após a cessação da terapêutica.

Adicionalmente, o texto referente às mulheres deve explicar os requisitos relativos à realização do teste de gravidez antes e durante a terapêutica com micofenolato de mofetil; incluindo o

aconselhamento para dois testes de gravidez negativos antes do início da terapêutica e a importância do momento em que devem ser realizados. Irá também ser explicada a necessidade para testes de gravidez subsequentes durante o tratamento.

- Aconselhamento para que os doentes não devam doar sangue durante a terapêutica ou pelo menos durante 6 semanas após a descontinuação do micofenolato de mofetil. Além disso, os homens não devem doar sêmen durante a terapêutica ou pelo menos durante 90 dias após a descontinuação do micofenolato de mofetil.
- Aconselhamento nas ações a tomar caso ocorra gravidez ou se suspeite de gravidez durante ou logo após o tratamento com micofenolato de mofetil. As doentes serão informadas para não deixarem de tomar micofenolato de mofetil mas para contactar imediatamente o seu médico. Será explicado que o plano de ação correto, tendo por base uma avaliação de risco-benefício individual, será determinado caso a caso através de um diálogo entre o médico e a doente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 250 mg cápsulas
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 cápsulas
300 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As cápsulas devem ser manuseadas com cuidado
Não abra nem esmague as cápsulas, não inale o pó contido nas cápsulas nem permita que este contacte com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/001 100 cápsulas
EU/1/96/005/003 300 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE-BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 250 mg cápsulas
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 300 cápsulas (3 embalagens de 100)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As cápsulas devem ser manuseadas com cuidado
Não abra nem esmague as cápsulas, não inale o pó contido nas cápsulas nem permita que este contacte com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (EXCLUINDO *BLUE-BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 250 mg cápsulas
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As cápsulas devem ser manuseadas com cuidado
Não abra nem esmague as cápsulas, não inale o pó contido nas cápsulas nem permita que este contacte com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/005/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

LÂMINA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 250 mg cápsulas
micofenolato de mofetil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de micofenolato de mofetil (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também polissorbato 80, ácido cítrico, ácido clorídrico e cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
4 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Apenas para perfusão intravenosa
Reconstituir e diluir antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar o contacto direto da solução para perfusão com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Validade após reconstituição: 3 horas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
micofenolato de mofetil
Apenas para perfusão intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 35 g de micofenolato de mofetil em 110 g de pó para suspensão oral
Quando reconstituída, 5 ml de suspensão contém 1 g de micofenolato de mofetil.
O volume útil da suspensão reconstituída é de 160 - 165 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também aspartamo (E951) e parahidroxibenzoato de metilo (E218).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral

1 frasco, 1 adaptador para a abertura do frasco e 2 dispositivos para a administração oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO, SE NECESSÁRIO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral após reconstituição

Agite bem o frasco antes de utilizar

Recomenda-se que a suspensão seja reconstituída pelo farmacêutico, antes da dispensa ao doente

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Antes da reconstituição não inspire o pó e evite que o mesmo contacte com a pele
Evite o contacto da suspensão reconstituída com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Validade após reconstituição: 2 meses

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cellcept 1 g/5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 35 g de micofenolato de mofetil em 110 g de pó para suspensão oral
Quando reconstituída, 5 ml de suspensão contém 1 g de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também aspartamo (E951) e parahidroxibenzoato de metilo (E218).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO, SE NECESSÁRIO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral após reconstituição

Agite bem o frasco antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Antes da reconstituição não inspire o pó e evite que o mesmo contacte com a pele
Evite o contacto da suspensão reconstituída com a pele

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Validade após reconstituição: 2 meses

Utilizar antes de

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

50 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral
Não esmagar os comprimidos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Os comprimidos devem ser manuseados com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 150 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 50)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral
Não esmagar os comprimidos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Os comprimidos devem ser manuseados com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película
micofenolato de mofetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

50 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para via oral
Não esmagar os comprimidos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Os comprimidos devem ser manuseados com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/96/005/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

LÂMINA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CellCept 500 mg comprimidos
micofenolato de mofetil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

CellCept 250 mg cápsulas micofenolato de mofetil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CellCept e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept
3. Como tomar CellCept
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CellCept
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CellCept e para que é utilizado

CellCept contém micofenolato de mofetil:

- Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossuppressores”.

CellCept é usado para prevenir que o organismo rejeite um órgão transplantado em adultos e crianças:

- Um rim, coração ou fígado.

CellCept deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- Ciclosporina e corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept

ADVERTÊNCIA

O micofenolato causa defeitos congénitos e aborto. Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção que lhe forem prestados pelo seu médico.

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções. Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

Não tome CellCept:

- Se tem alergia ao micofenolato de mofetil, ao ácido micofenólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se for uma mulher que possa estar grávida e caso não tenha apresentado um teste de gravidez negativo antes da sua primeira prescrição, pois o micofenolato causa defeitos congénitos e aborto.
- Se estiver grávida ou planeia engravidar ou pensa que possa estar grávida.
- Se não estiver a usar contraceção eficaz (ver Contraceção, gravidez e amamentação).
- Se estiver a amamentar.

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar CellCept.

Advertências e precauções

Fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept:

- Se tem mais de 65 anos porque pode apresentar um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis, tais como certas infeções virais, hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparado com doentes mais jovens
- Se tem um sinal de infeção, tal como febre ou dor de garganta
- Se tem aparecimento inesperado de nódos negros ou hemorragia
- Se já alguma vez teve um problema com o sistema digestivo, tal como úlcera no estômago
- Se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar CellCept
- Se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Se alguma das situações se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept.

O efeito da luz solar

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Como resultado, existe um risco maior de cancro da pele. Limite a quantidade de luz solar e radiações UV que recebe. Faça isso através:

- do uso de roupa que o proteja, que cubra também a cabeça, pescoço, braços e pernas
- da aplicação de um protetor solar com elevado índice de proteção.

Crianças

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vómitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

As cápsulas são apropriadas apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica.

Se tiver dúvidas no que se refere ao tratamento do seu filho, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.

Outros medicamentos e CellCept

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo produtos à base de plantas. Isto porque CellCept pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Também outros medicamentos podem afetar a forma como CellCept atua.

Em especial, antes de começar CellCept, fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- azatioprina ou outros medicamentos supressores do sistema imunitário – dados após a operação de transplante
- colestiramina – utilizada para tratar o colesterol elevado
- rifampicina – um antibiótico utilizado para prevenir e tratar infeções, tal como tuberculose (TB)
- antiácidos ou inibidores da bomba de prótons – utilizados para problemas de acidez no estômago, tal como indigestão
- quelantes de fosfato – utilizados em pessoas com insuficiência renal crónica para diminuir a quantidade de fosfato que é absorvido no sangue
- antibióticos – utilizados para tratar infeções bacterianas
- isavuconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas

- telmisartan – utilizado para tratar a pressão arterial elevada

Vacinas

Se precisar de ser vacinado (vacina viva) enquanto está a tomar CellCept, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico. O seu médico indicar-lhe-á quais as vacinas que pode tomar.

Não pode doar sangue durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sêmen durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante os 90 dias após pararem o tratamento.

CellCept com alimentos e bebidas

Consumir alimentos e bebidas não tem efeito no seu tratamento com CellCept.

Contraceção em mulheres a tomar CellCept

Caso seja uma mulher que possa engravidar, tem de utilizar um método de contraceção eficaz com CellCept. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar CellCept.
- Durante todo o tratamento com CellCept.
- Durante 6 semanas após parar de tomar CellCept.

Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si. Isto irá depender da sua situação individual. É preferível a utilização de dois métodos contracectivos uma vez que irão diminuir o risco de gravidez não planeada. **Contacte o seu médico assim que possível se pensa que a sua contraceção possa não ter sido eficaz ou caso se tenha esquecido de tomar o seu comprimido contracectivo.**

Não consegue engravidar se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Está na pós-menopausa, ou seja, tem pelo menos 50 anos de idade e a sua última menstruação ocorreu há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar)
- As suas trompas de falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral)
- O seu útero tiver sido removido por cirurgia (histerectomia)
- Os seus ovários já não funcionam (insuficiência ovárica prematura, que tenha sido confirmada por um ginecologista)
- Nasceu com uma das seguintes doenças raras que impossibilitam uma gravidez: genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

Contraceção em homens a tomar CellCept

A evidência disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto se o pai tomar micofenolato. Contudo, o risco não pode ser completamente excluído. Por precaução recomenda-se que utilize ou a sua parceira utilize contraceção segura durante o tratamento e durante 90 dias após ter terminado de tomar CellCept.

Se planeia ter um filho, fale com o seu médico sobre os potenciais riscos e terapêuticas alternativas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos em caso de gravidez e as alternativas que pode tomar para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado se:

- Planeia engravidar.
- Um dos seus períodos faltou ou pensa que um dos seus períodos faltou, ou tem sangramento menstrual anormal, ou suspeita que está grávida.
- Tiver relações sexuais sem utilizar métodos de contraceção eficazes.

Caso fique grávida durante o tratamento com micofenolato, tem de informar o seu médico imediatamente. No entanto, continue a tomar CellCept até ver o seu médico.

Gravidez

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50 %) e de defeitos congénitos graves (23-27%) no bebé em gestação. Os defeitos congénitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esófago (tubo que liga a garganta ao estômago), rins e sistema nervoso [por exemplo, espinha bífida (onde os ossos da coluna não estão desenvolvidos adequadamente)]. O seu bebé pode ser afetado por um ou mais destes defeitos.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

Amamentação

Não tome CellCept se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CellCept tem uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se se sentir sonolento, atordoado ou confuso, fale com o seu médico ou enfermeiro e não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

CellCept contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar CellCept

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

Transplante renal

Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 3 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 8 cápsulas (2 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 4 cápsulas de manhã e depois 4 cápsulas à noite.

Crianças

- As cápsulas são apropriadas apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose de manutenção recomendada mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g). A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico.

Transplante cardíaco

Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 12 cápsulas (3 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas de manhã e depois 6 cápsulas à noite.

Crianças

- As cápsulas são apropriadas apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária total máxima de 3 g).

Transplante hepático

Adultos

- A primeira dose oral de CellCept ser-lhe-á administrada pelo menos 4 dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir medicamentos.
- A dose diária é de 12 cápsulas (3 g do medicamento) ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas de manhã e depois 6 cápsulas à noite.

Crianças

- As cápsulas são apropriadas apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária total máxima de 3 g).

Toma do medicamento

Engula as cápsulas inteiras com um copo de água

- Não parta nem esmague as cápsulas
- Não tome uma cápsula que esteja partida, aberta ou fendida.

Tome cuidado para não deixar que o pó de uma cápsula partida entre para os seus olhos ou boca.

- Se tal acontecer, lave abundantemente com água.

Tome cuidado para não deixar que o pó de uma cápsula partida entre em contacto com a sua pele.

- Se tal acontecer, lave abundantemente a área com sabão e água.

Se tomar mais CellCept do que deveria

Se tomar mais CellCept do que deveria fale imediatamente com um médico ou dirija-se a um hospital. Faça também isto se alguém tomou o seu medicamento acidentalmente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar CellCept

Se em alguma situação se tiver esquecido de tomar o seu medicamento, tome-o assim que se lembrar. Depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar CellCept

Não pare de tomar CellCept exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com um médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

- tem um sinal de infeção, como por exemplo febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como por exemplo anafilaxia, angioedema).

Problemas comuns

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou vermelhos no sangue, infeções e vômitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

Combate às infeções

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as infeções, o que significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infeções. Isto inclui infeções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

Linfoma e cancro da pele

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossupressores), um número muito pequeno de doentes que tomou CellCept desenvolveu cancro do tecido linfóide e da pele.

Efeitos indesejáveis gerais

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Isto inclui reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Problemas de pele, tais como:

- acne, herpes, zona, hipertrofia cutânea, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

Problemas urinários, tais como:

- sangue na urina.

Problemas do aparelho digestivo e boca, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca,
- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago,
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias,
- doenças hepáticas,
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

Problemas do sistema nervoso, tais como:

- tonturas, sonolência ou dormência,
- tremores, espasmos musculares, convulsões,
- sentir-se ansioso ou deprimido, alterações de humor ou psicológicas.

Problemas do coração e vasos sanguíneos, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados, dilatação dos vasos sanguíneos.

Problemas dos pulmões, tais como:

- pneumonia, bronquite,
- falta de ar, tosse, que pode ser devido a bronquiectasias (uma situação em que as vias respiratórias do pulmão estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão). Fale com o seu médico se tiver uma tosse persistente ou dificuldade em respirar.
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax,
- problemas de sinusite.

Outros problemas, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódulos negros.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vômitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar CellCept

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP.
- Não conservar acima de 25°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CellCept

- A substância ativa é o micofenolato de mofetil.
Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.
- Os outros componentes são:
 - CellCept cápsulas: amido de milho pré-gelificado, croscarmelose sódica, polividona (K-90), estearato de magnésio (ver secção 2 “CellCept contém sódio”)
 - Invólucro capsular: gelatina, indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio, laca para revestimento.

Qual o aspeto de CellCept e conteúdo da embalagem

- As cápsulas de CellCept são oblongas, com uma das terminações azul e outra castanha. Apresentam a inscrição "CellCept 250" impressa em preto na tampa da cápsula e “Roche” impresso em preto no corpo da cápsula.
- Encontram-se disponíveis em embalagens de 100 ou 300 cápsulas (ambas em blisters de 10) ou em embalagens múltiplas contendo 300 cápsulas (3 embalagens de 100). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em dezembro de 2024.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão micofenolato de mofetil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CellCept e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept
3. Como tomar CellCept
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CellCept
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Como preparar o medicamento

1. O que é CellCept e para que é utilizado

CellCept contém micofenolato de mofetil:

- Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossupressores”.

CellCept é usado para prevenir que o organismo rejeite um órgão transplantado:

- Um rim ou fígado.

CellCept deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- Ciclosporina e corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept

ADVERTÊNCIA

O micofenolato causa defeitos congénitos e aborto. Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção que lhe forem prestados pelo seu médico.

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções. Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

Não tome CellCept:

- Se tem alergia ao micofenolato de mofetil, ao ácido micofenólico, ao polissorbato 80 ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se for uma mulher que possa estar grávida e caso não tenha apresentado um teste de gravidez negativo antes da sua primeira prescrição, pois o micofenolato causa defeitos congénitos e aborto.
- Se estiver grávida ou planeia engravidar ou pensa que possa estar grávida.

- Se não estiver a usar contraceção eficaz (ver Gravidez, contraceção e amamentação).
- Se estiver a amamentar.

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar CellCept.

Advertências e precauções

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar CellCept:

- Se tem mais de 65 anos porque pode apresentar um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis, tais como certas infeções virais, hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparado com doentes mais jovens
- Se tem um sinal de infeção, tal como febre ou dor de garganta
- Se tem aparecimento inesperado de nódoas negras ou hemorragia
- Se já alguma vez teve um problema com o sistema digestivo, tal como úlcera no estômago
- Se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar CellCept
- Se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Se alguma das situações se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar CellCept.

O efeito da luz solar

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Como resultado, existe um risco maior de cancro da pele. Limite a quantidade de luz solar e radiações UV que recebe. Faça isso através:

- do uso de roupa que o proteja, que cubra também a cabeça, pescoço, braços e pernas
- da aplicação de um protetor solar com elevado índice de proteção.

Crianças

Não dê este medicamento a crianças porque não foi estabelecida a eficácia e segurança de perfusões na população pediátrica.

Outros medicamentos e CellCept

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo produtos à base de plantas. Isto porque CellCept pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Também outros medicamentos podem afetar a forma como CellCept atua.

Em especial, antes de começar CellCept, fale com o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- azatioprina ou outros medicamentos supressores do sistema imunitário – dados após a operação de transplante
- colestiramina – utilizada para tratar o colesterol elevado
- rifampicina – um antibiótico utilizado para prevenir e tratar infeções, tal como tuberculose (TB)
- quelantes de fosfato – utilizados em pessoas com insuficiência renal crónica para diminuir a quantidade de fosfato que é absorvido no sangue
- antibióticos – utilizados para tratar infeções bacterianas
- isavuconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas
- telmisartan – utilizado para tratar a pressão arterial elevada

Vacinas

Se precisar de ser vacinado (vacina viva) enquanto está a tomar CellCept, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico. O seu médico indicar-lhe-á quais as vacinas que pode tomar.

Não pode doar sangue durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sêmen durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante os 90 dias após pararem o tratamento.

Contraceção em mulheres a tomar CellCept

Caso seja uma mulher que possa engravidar, tem de utilizar um método de contraceção eficaz com CellCept. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar CellCept.
- Durante todo o tratamento com CellCept.
- Durante 6 semanas após parar de tomar CellCept.

Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si. Isto irá depender da sua situação individual. É preferível a utilização de dois métodos contracectivos uma vez que irão diminuir o risco de gravidez não planeada. **Contacte o seu médico assim que possível se pensa que a sua contraceção possa não ter sido eficaz ou caso se tenha esquecido de tomar o seu comprimido contracectivo.**

Não consegue engravidar se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Está na pós-menopausa, ou seja, tem pelo menos 50 anos de idade e a sua última menstruação ocorreu há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar)
- As suas trompas de falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral)
- O seu útero tiver sido removido por cirurgia (histerectomia)
- Os seus ovários já não funcionam (insuficiência ovárica prematura, que tenha sido confirmada por um ginecologista)
- Nasceu com uma das seguintes doenças raras que impossibilitam uma gravidez: genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

Contraceção em homens a tomar CellCept

A evidência disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto se o pai tomar micofenolato. Contudo, o risco não pode ser completamente excluído. Por precaução, recomenda-se que utilize ou a sua parceira utilize contraceção segura durante o tratamento e durante 90 dias após ter terminado de tomar CellCept.

Se planeia ter um filho, fale com o seu médico sobre os potenciais riscos e terapêuticas alternativas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos em caso de gravidez e as alternativas que pode tomar para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado se:

- Planeia engravidar.
- Um dos seus períodos faltou ou pensa que um dos seus períodos faltou, ou tem sangramento menstrual anormal, ou suspeita que está grávida.
- Tiver relações sexuais sem utilizar métodos de contraceção eficazes.

Caso fique grávida durante o tratamento com micofenolato, tem de informar o seu médico imediatamente. No entanto, continue a tomar CellCept até ver o seu médico.

Gravidez

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50 %) e de defeitos congénitos graves (23-27%) no bebé em gestação. Os defeitos congénitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esófago (tubo que liga a garganta ao estômago), rins e sistema nervoso [por exemplo, espinha bífida

(onde os ossos da coluna não estão desenvolvidos adequadamente)]. O seu bebé pode ser afetado por um ou mais destes defeitos.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

Amamentação

Não tome CellCept se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CellCept tem uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se se sentir sonolento, atordoado ou confuso, fale com o seu médico ou enfermeiro e não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

CellCept contém polissorbato

Este medicamento contém 25 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

CellCept contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar CellCept

CellCept é usualmente administrado por um médico ou enfermeiro no hospital. É administrado por perfusão lenta na veia.

Quanto tomar

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

Transplante renal

Adultos

- A primeira dose é administrada nas primeiras 24 horas após a operação de transplante.
- A dose diária é de 2 g do medicamento, administradas em 2 doses separadas.
- Será administrado como 1 g de manhã e depois 1 g à noite.

Transplante hepático

Adultos

- A primeira dose é-lhe administrada assim que possível, após a operação de transplante.
- Irá tomar este medicamento pelo menos 4 dias.
- A dose diária é de 2 g do medicamento, administradas em 2 doses separadas.
- Será administrado como 1 g de manhã e depois 1 g à noite.
- Quando for capaz de engolir, este medicamento ser-lhe-á administrado pela boca.

Como preparar o medicamento

O medicamento apresenta-se como um pó. Precisa de ser misturado com glucose antes de utilizar. O seu médico ou enfermeiro irá preparar o medicamento e administrar-lho. Eles irão seguir as instruções da secção 7 “Como preparar o medicamento”.

Se tomar mais CellCept do que deveria

Se tomar mais CellCept do que deveria fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro.

Caso não lhe tenha sido administrada uma dose de CellCept

Caso não lhe tenha sido administrada uma dose de CellCept, essa dose deverá ser-lhe administrada o mais rapidamente possível. O seu tratamento irá de seguida continuar como habitualmente.

Se parar de tomar CellCept

Não pare de tomar CellCept exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com um médico ou enfermeiro se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

- tem um sinal de infeção, como por exemplo febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como por exemplo anafilaxia, angioedema).

Problemas comuns

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou vermelhos no sangue, infeções e vômitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

Combate às infeções

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as infeções, o que significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infeções. Isto inclui infeções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

Linfoma e cancro da pele

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossuppressores), um número muito pequeno de doentes que tomou CellCept desenvolveu cancro do tecido linfóide e da pele.

Efeitos indesejáveis gerais

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Isto inclui reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Problemas de pele, tais como:

- acne, herpes, hipertrofia cutânea, zona, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

Problemas urinários, tais como:

- sangue na urina.

Problemas do aparelho digestivo e boca, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca,

- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago,
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias,
- doenças hepáticas,
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

Problemas do sistema nervoso, tais como:

- sonolência ou dormência,
- tremores, espasmos musculares, convulsões,
- sentir-se ansioso ou deprimido, alterações de humor ou psicológicas.

Problemas do coração e vasos sanguíneos, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, coágulos de sangue, batimentos cardíacos acelerados,
- dor, vermelhidão e inchaço dos vasos sanguíneos no local de administração da perfusão.

Problemas dos pulmões, tais como:

- pneumonia, bronquite,
- falta de ar, tosse, que pode ser devido a bronquiectasias (uma situação em que as vias respiratórias do pulmão estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão). Fale com o seu médico se tiver uma tosse persistente ou dificuldade em respirar.
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax,
- problemas de sinusite.

Outros problemas, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódos negros.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar CellCept

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos frascos para injetáveis, após EXP.
- Pó para concentrado para solução para perfusão: não conservar acima de 30°C.
- Solução reconstituída e solução diluída: conservar entre 15°C e 30°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CellCept

- A substância ativa é o micofenolato de mofetil.
Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de micofenolato de mofetil.
- Os outros componentes são: polissorbato 80, ácido cítrico, ácido clorídrico, cloreto de sódio (ver secção 2 “CellCept contém sódio”).

Qual o aspeto de CellCept e conteúdo da embalagem

- CellCept é fornecido como um pó branco a esbranquiçado em frascos para injetáveis de 20 ml de vidro transparente do Tipo I, com rolha de borracha butílica cinzenta e selo de alumínio com fecho não roscado de plástico.
A solução reconstituída é amarelada.
- Encontra-se disponível em embalagens contendo 4 frascos para injetáveis.

7. Como preparar o medicamento

Modo e via de administração

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão não contém conservantes antibacterianos, pelo que a reconstituição e diluição do medicamento deverá ser feita em condições de assepsia.

O conteúdo de cada frasco para injetáveis de CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão tem que ser reconstituído com 14 ml de solução de glucose a 5% para perfusão intravenosa. Posteriormente, é necessário efetuar outra diluição com solução de glucose a 5% para perfusão intravenosa até se obter uma concentração final de 6 mg/ml. Isto significa que, para preparar uma dose de 1 g de micofenolato de mofetil, se deve diluir o conteúdo de 2 frascos para injetáveis reconstituídos (aproximadamente 2 x 15 ml) com 140 ml de solução de glucose a 5% para perfusão intravenosa. No caso da solução de perfusão intravenosa não ser preparada imediatamente antes da administração, a administração da solução de perfusão intravenosa deverá ser iniciada nas 3 horas que se seguem à reconstituição e diluição do medicamento.

Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado entre para os seus olhos.

- Se tal acontecer, lave os olhos apenas com água.

Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado entre em contacto com a sua pele.

- Se tal acontecer, lave abundantemente a área com sabão e água.

CellCept 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão deverá ser controlada de forma a obter um período de administração de cerca de 2 horas.

Nunca se deve administrar a solução intravenosa de CellCept por injeção rápida ou bólus intravenoso.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em dezembro de 2024.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

CellCept 1 g/5 ml pó para suspensão oral micofenolato de mofetil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CellCept e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept
3. Como tomar CellCept
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CellCept
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Como preparar o medicamento

1. O que é CellCept e para que é utilizado

CellCept contém micofenolato de mofetil:

- Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossupressores”.

CellCept é usado para prevenir que o organismo rejeite um órgão transplantado em adultos e crianças:

- Um rim, coração ou fígado.

CellCept deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- Ciclosporina e corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept

ADVERTÊNCIA

O micofenolato causa defeitos congénitos e aborto. Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção que lhe forem prestados pelo seu médico.

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções. Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

Não tome CellCept:

- Se tem alergia ao micofenolato de mofetil, ao ácido micofenólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se for uma mulher que possa estar grávida e caso não tenha apresentado um teste de gravidez negativo antes da sua primeira prescrição, pois o micofenolato causa defeitos congénitos e aborto.
- Se estiver grávida ou planeia engravidar ou pensa que possa estar grávida.

- Se não estiver a usar contraceção eficaz (ver Contraceção, gravidez e amamentação).
- Se estiver a amamentar.

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar CellCept.

Advertências e precauções:

Fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept:

- Se tem mais de 65 anos porque pode apresentar um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis, tais como certas infeções virais, hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparado com doentes mais jovens
- Se tem um sinal de infeção, tal como febre ou dor de garganta
- Se tem aparecimento inesperado de nódulos negros ou hemorragia
- Se já alguma vez teve um problema com o sistema digestivo, tal como úlcera no estômago
- Se tiver um problema raro no seu metabolismo, denominado “fenilcetonúria” que ocorre em famílias
- Se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar CellCept
- Se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Se alguma das situações se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept.

O efeito da luz solar

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Como resultado, existe um risco maior de cancro da pele. Limite a quantidade de luz solar e radiações UV que recebe. Faça isso através:

- do uso de roupa que o proteja, que cubra também a cabeça, pescoço, braços e pernas
- da aplicação de um protetor solar com elevado índice de proteção.

Crianças

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vómitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

Não dê este medicamento a crianças com menos de 1 ano de idade porque não podem ser feitas recomendações de dose devido aos dados limitados de eficácia e segurança para este grupo etário.

Se tiver dúvidas no que se refere ao tratamento do seu filho, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.

Outros medicamentos e CellCept

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo produtos à base de plantas. Isto porque CellCept pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Adicionalmente, outros medicamentos podem afetar a forma como CellCept atua.

Em especial, antes de começar CellCept, fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- azatioprina ou outros medicamentos supressores do sistema imunitário – dados após a operação de transplante
- colestiramina – utilizada para tratar o colesterol elevado
- rifampicina – um antibiótico utilizado para prevenir e tratar infeções, tal como tuberculose (TB)
- antiácidos ou inibidores da bomba de prótons – utilizados para problemas de acidez no estômago, tal como indigestão

- quelantes de fosfato – utilizados em pessoas com insuficiência renal crónica para diminuir a quantidade de fosfato que é absorvido no sangue
- antibióticos – utilizados para tratar infeções bacterianas
- isavuconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas
- telmisartan – utilizado para tratar a pressão arterial elevada

Vacinas

Se precisar de ser vacinado (vacina viva) enquanto está a tomar CellCept, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico. O seu médico indicar-lhe-á quais as vacinas que pode tomar.

Não pode doar sangue durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sémen durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante os 90 dias após pararem o tratamento.

CellCept com alimentos e bebidas

Consumir alimentos e bebidas não tem efeito no seu tratamento com CellCept.

Contraceção em mulheres a tomar CellCept

Caso seja uma mulher que possa engravidar, tem de utilizar um método de contraceção eficaz com CellCept. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar CellCept.
- Durante todo o tratamento com CellCept.
- Durante 6 semanas após parar de tomar CellCept.

Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si. Isto irá depender da sua situação individual. É preferível a utilização de dois métodos contraceptivos uma vez que irão diminuir o risco de gravidez não planeada. **Contacte o seu médico assim que possível se pensa que a sua contraceção possa não ter sido eficaz ou caso se tenha esquecido de tomar o seu comprimido contraceptivo.**

Não consegue engravidar se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Está na pós-menopausa, ou seja, tem pelo menos 50 anos de idade e a sua última menstruação ocorreu há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar)
- As suas trompas de falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral)
- O seu útero tiver sido removido por cirurgia (histerectomia)
- Os seus ovários já não funcionam (insuficiência ovárica prematura, que tenha sido confirmada por um ginecologista)
- Nasceu com uma das seguintes doenças raras que impossibilitam uma gravidez: genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

Contraceção em homens a tomar CellCept

A evidência disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto se o pai tomar micofenolato. Contudo, o risco não pode ser completamente excluído. Por precaução, recomenda-se que utilize ou a sua parceira utilize contraceção segura durante o tratamento e durante 90 dias após ter terminado de tomar CellCept.

Se planeia ter um filho, fale com o seu médico sobre os potenciais riscos e terapêuticas alternativas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos em caso de gravidez e as alternativas que pode tomar para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado se:

- Planeia engravidar.
- Um dos seus períodos faltou ou pensa que um dos seus períodos faltou, ou tem sangramento menstrual anormal, ou suspeita que está grávida.
- Tiver relações sexuais sem utilizar métodos de contraceção eficazes.

Caso fique grávida durante o tratamento com micofenolato, tem de informar o seu médico imediatamente. No entanto, continue a tomar CellCept até ver o seu médico.

Gravidez

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50 %) e de defeitos congénitos graves (23 - 27%) no bebé em gestação. Os defeitos congénitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esófago (tubo que liga a garganta ao estômago), rins e sistema nervoso [por exemplo, espinha bífida (onde os ossos da coluna não estão desenvolvidos adequadamente)]. O seu bebé pode ser afetado por um ou mais destes defeitos.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

Amamentação

Não tome CellCept se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CellCept tem uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se se sentir sonolento, atordoado ou confuso, fale com o seu médico ou enfermeiro e não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

Informações importantes sobre alguns dos ingredientes de CellCept

- CellCept contém aspartamo. Se tiver um problema raro no seu metabolismo denominado “fenilcetonúria”, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento.
- CellCept contém sorbitol (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que não tolera ou digere alguns açúcares fale com ele antes de tomar este medicamento.

CellCept contém para-hidroxibenzoato de metilo

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218), que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

CellCept contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar CellCept

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

Transplante renal

Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 3 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 10 ml de suspensão (2 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 5 ml de suspensão de manhã e, depois, 5 ml de suspensão à noite.

Crianças (com idade entre 1 e 18 anos)

- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal – medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose de manutenção recomendada mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g, ou 10 ml de suspensão oral). A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico.

Transplante cardíaco

Adultos

- A primeira dose é administrada nos 5 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 15 ml de suspensão (3 g do medicamento) ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 7,5 ml de suspensão de manhã e, depois, 7,5 ml de suspensão à noite.

Crianças (com idade entre 1 e 18 anos)

- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para uma dose de 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária total máxima de 3 g ou 15 ml de suspensão oral).

Transplante hepático

Adultos

- A primeira dose oral de CellCept ser-lhe-á administrada pelo menos 4 dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir o medicamento.
- A dose diária é de 15 ml de suspensão (3 g do medicamento) ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 7,5 ml de suspensão de manhã, e depois, 7,5 ml de suspensão à noite.

Crianças (com idade entre 1 e 18 anos)

- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária máxima total de 3 g ou 15 ml de suspensão oral).

Como preparar o medicamento

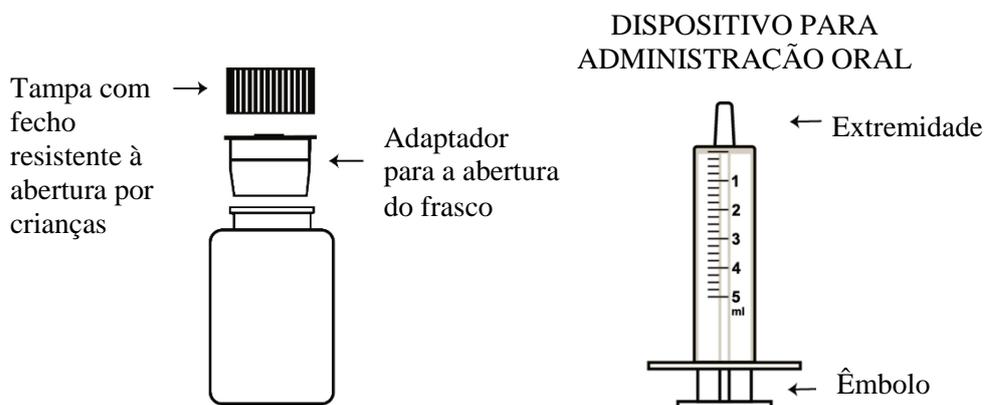
O medicamento apresenta-se como pó. Precisa de ser misturado com água purificada antes de ser administrado. O seu farmacêutico irá preparar o medicamento para si. Se precisar de preparar o medicamento, veja a secção 7 “Como preparar o medicamento”.

Toma do medicamento

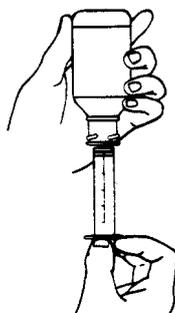
Para medir a dose, precisa de utilizar o dispositivo e o adaptador para a abertura do frasco fornecidos com o medicamento. Tente não inalar o pó seco. Tente também que não contacte com a sua pele, entre na sua boca ou nariz.

Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado entre para os seus olhos.

- Se tal acontecer, lave os olhos com água. Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado contacte com a sua pele.
- Se tal acontecer, lave abundantemente a área com sabão e água.



1. Antes de cada utilização, agite bem o frasco fechado durante cerca de 5 segundos.
2. Retire a tampa com fecho resistente à abertura por crianças.
3. Retire o dispositivo para administração oral e empurre completamente o êmbolo até à extremidade do dispositivo.
4. De seguida, coloque, com firmeza, a extremidade do dispositivo na abertura do adaptador do frasco.
5. Vire, ao contrário, a unidade completa (frasco e dispositivo – veja a imagem abaixo).



6. Puxe o êmbolo devagar.
Continue a puxar até obter, dentro do dispositivo, a quantidade desejada do medicamento.
7. Volte agora para cima a unidade completa.
Segurando o corpo do dispositivo, puxe cuidadosamente o dispositivo para fora do adaptador do frasco.
O adaptador da abertura do frasco deve permanecer no frasco.
Coloque a extremidade do dispositivo diretamente na boca e engula o medicamento.
Não misture o medicamento com nenhum outro líquido enquanto o engole. Após cada utilização, feche o frasco com a tampa resistente à abertura por crianças.
8. Imediatamente após a utilização - desmonte o dispositivo para administração oral, lave-o com água corrente. Deixe-o secar ao ar antes da próxima utilização.

Não ferva o dispositivo para administração oral. **Não** utilize toalhetes com solvente para limpar. **Não** utilize panos ou toalhetes para secar.

Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso ambos os dispositivos para administração oral se percam ou danifiquem, e estes irão aconselhar sobre como continuar a tomar o seu medicamento.

Se tomar mais CellCept do que deveria

Se tomar mais CellCept do que deveria, fale imediatamente com um médico ou dirija-se a um hospital. Faça também isto se alguém tomou o seu medicamento acidentalmente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar CellCept

Se em alguma situação se tiver esquecido de tomar o seu medicamento, tome-o assim que se lembrar. Depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar CellCept

Não pare de tomar CellCept exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com um médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

- tem um sinal de infeção, como por exemplo febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como por exemplo anafilaxia, angioedema).

Problemas comuns

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou vermelhos no sangue, infeções e vômitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

Combate às infeções

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as infeções, o que significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infeções. Isto inclui infeções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

Linfoma e cancro da pele

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossupressores), um número muito pequeno de doentes que tomou CellCept desenvolveu cancro do tecido linfóide e da pele.

Efeitos indesejáveis gerais

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Isto inclui reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Problemas de pele, tais como:

- acne, herpes, zona, hipertrofia cutânea, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

Problemas urinários, tais como:

- sangue na urina.

Problemas do aparelho digestivo e boca, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca,
- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago,
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias,
- doenças hepáticas,
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

Problemas do sistema nervoso, tais como:

- tonturas, sonolência ou dormência,
- tremores, espasmos musculares, convulsões,
- sentir-se ansioso ou deprimido, alterações de humor ou psicológicas.

Problemas do coração e vasos sanguíneos, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados, dilatação dos vasos sanguíneos.

Problemas dos pulmões, tais como:

- pneumonia, bronquite,
- falta de ar, tosse, que pode ser devido a bronquiectasias (uma situação em que as vias respiratórias do pulmão estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão). Fale com o seu médico se tiver uma tosse persistente ou dificuldade em respirar,
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax,
- problemas de sinusite.

Outros problemas, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódos negros.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vômitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar CellCept

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após EXP.
- O prazo de validade da suspensão reconstituída é de dois meses. Não utilize a suspensão após expirar o prazo de validade.
- Pó para suspensão oral: não conservar acima de 30°C.
- Suspensão reconstituída: não conservar acima de 30°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CellCept

- A substância ativa é o micofenolato de mofetil. Cada frasco contém 35 g de micofenolato de mofetil.
 - Os outros componentes são sorbitol, sílica coloidal anidra, citrato de sódio, lecitina de soja, aroma misto de fruta, goma xantana, aspartamo* (E951), metilparahidroxibenzoato (E218), ácido cítrico anidro. Por favor leia também a secção 2 “Informações importantes sobre alguns dos ingredientes de CellCept” e “CellCept contém sódio”.
- *contém fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensão.

Qual o aspeto de CellCept e conteúdo da embalagem

- Cada frasco de 110 g de pó para suspensão oral contém 35 g de micofenolato de mofetil. Reconstituir com 94 ml de água purificada. Quando reconstituída, o volume da suspensão é de 175 ml, fornecendo um volume utilizável de 160-165 ml. 5 ml da suspensão reconstituída contém 1 g de micofenolato de mofetil.
- É ainda disponibilizado um adaptador para o frasco e 2 dispositivos para administração oral.

7. Como preparar o medicamento

Normalmente, o seu farmacêutico irá preparar o medicamento para si. Se precisar de o preparar, siga os seguintes passos:

Tente não inalar o pó seco. Tente também que não contacte com a sua pele, entre na sua boca ou nariz. Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado entre para os seus olhos.

- Se tal acontecer, lave os olhos com água.

Tome cuidado para não deixar que o medicamento preparado contacte com a sua pele.

- Se tal acontecer, lave abundantemente a área com sabão e água.

1. Bata suavemente várias vezes no fundo do frasco fechado para soltar o pó.
2. Meça, numa proveta graduada, 94 ml de água purificada.
3. Adicione metade da quantidade total de água purificada ao frasco.
 - De seguida, agite bem o frasco fechado durante cerca de 1 minuto.
4. Adicione a restante água.
 - De seguida, agite bem o frasco fechado durante aproximadamente 1 minuto.
5. Retire a tampa com fecho resistente à abertura por crianças e empurre o adaptador do frasco, ajustando-o à abertura do frasco.
6. De seguida, feche bem o frasco com a tampa com o fecho resistente à abertura por crianças.
 - Assim, assegurará que o adaptador do frasco e a tampa com fecho resistente à abertura por crianças estão na posição correta.
7. Escreva o prazo de validade do medicamento preparado no rótulo do frasco.
 - O medicamento preparado pode ser usado durante 2 meses.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em dezembro de 2024.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

CellCept 500 mg comprimidos revestidos por película micofenolato de mofetil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CellCept e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept
3. Como tomar CellCept
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CellCept
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CellCept e para que é utilizado

CellCept contém micofenolato de mofetil:

- Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossuppressores”.

CellCept é usado para prevenir que o organismo rejeite um órgão transplantado em adultos e crianças:

- Um rim, coração ou fígado.

CellCept deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- Ciclosporina e corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de tomar CellCept

ADVERTÊNCIA

O micofenolato causa defeitos congénitos e aborto. Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção que lhe forem prestados pelo seu médico.

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções. Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

Não tome CellCept:

- Se tem alergia ao micofenolato de mofetil, ao ácido micofenólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se for uma mulher que possa estar grávida e caso não tenha apresentado um teste de gravidez negativo antes da sua primeira prescrição, pois o micofenolato causa defeitos congénitos e aborto.
- Se estiver grávida ou planeia engravidar ou pensa que possa estar grávida.
- Se não estiver a usar contraceção eficaz (ver Contraceção, gravidez e amamentação).

- Se estiver a amamentar.

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar CellCept.

Advertências e precauções

Fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept:

- Se tem mais de 65 anos porque pode apresentar um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis, tais como certas infeções virais, hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparado com doentes mais jovens
- Se tem evidência de infeção, tal como febre ou dor de garganta
- Se tem aparecimento inesperado de nódos negros ou hemorragia
- Se já alguma vez teve um problema com o sistema digestivo, tal como úlcera no estômago
- Se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar CellCept
- Se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Se alguma das situações se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale imediatamente com o seu médico antes de tomar CellCept.

O efeito da luz solar

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Como resultado, existe um risco maior de cancro da pele. Limite a quantidade de luz solar e radiações UV que recebe. Faça isso através:

- do uso de roupa que o proteja, que cubra também a cabeça, pescoço, braços e pernas
- da aplicação de um protetor solar com elevado índice de proteção.

Crianças

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vômitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

Os comprimidos são apropriados apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica.

Se tiver dúvidas sobre qualquer aspeto do tratamento do seu filho, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.

Outros medicamentos e CellCept

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo produtos à base de plantas. Isto porque CellCept pode afetar a forma como outros medicamentos atuam.

Também outros medicamentos podem afetar a forma como CellCept atua.

Em especial, antes de começar CellCept, fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- azatioprina ou outros medicamentos supressores do sistema imunitário – dados após a operação de transplante
- colestiramina – utilizada para tratar o colesterol elevado
- rifampicina – um antibiótico utilizado para prevenir e tratar infeções, tal como tuberculose (TB)
- antiácidos ou inibidores da bomba de prótons – utilizados para problemas de acidez no estômago, tal como indigestão
- quelantes de fosfato – utilizados em pessoas com insuficiência renal crónica para diminuir a quantidade de fosfato que é absorvido no sangue
- antibióticos – utilizados para tratar infeções bacterianas
- isavuconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas

- telmisartan – utilizado para tratar a pressão arterial elevada

Vacinas

Se precisar de ser vacinado (vacina viva) enquanto está a tomar CellCept, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico. O seu médico indicará-lhe-á quais as vacinas que pode tomar.

Não pode doar sangue durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sêmen durante o tratamento com CellCept e pelo menos durante os 90 dias após pararem o tratamento.

CellCept com alimentos e bebidas

Consumir alimentos e bebidas não tem efeito no seu tratamento com CellCept.

Contraceção em mulheres a tomar CellCept

Caso seja uma mulher que possa engravidar, tem de utilizar um método de contraceção eficaz com CellCept. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar CellCept.
- Durante todo o tratamento com CellCept.
- Durante 6 semanas após parar de tomar CellCept.

Fale com o seu médico sobre a contraceção mais adequada para si. Isto irá depender da sua situação individual. É preferível a utilização de dois métodos contraceptivos uma vez que irão diminuir o risco de gravidez não planeada. **Contacte o seu médico assim que possível se pensa que a sua contraceção possa não ter sido eficaz ou caso se tenha esquecido de tomar o seu comprimido contraceptivo.**

Não consegue engravidar se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Está na pós-menopausa, ou seja, tem pelo menos 50 anos de idade e a sua última menstruação ocorreu há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar)
- As suas trompas de falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral)
- O seu útero tiver sido removido por cirurgia (histerectomia)
- Os seus ovários já não funcionam (insuficiência ovárica prematura, que tenha sido confirmada por um ginecologista)
- Nasceu com uma das seguintes doenças raras que impossibilitam uma gravidez: genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

Contraceção em homens a tomar CellCept

A evidência disponível não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto se o pai tomar micofenolato. Contudo, o risco não pode ser completamente excluído. Por precaução recomenda-se que utilize ou a sua parceira utilize contraceção segura durante o tratamento e durante 90 dias após ter terminado de tomar CellCept.

Se planeia ter um filho, fale com o seu médico sobre os potenciais riscos e terapêuticas alternativas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos em caso de gravidez e as alternativas que pode tomar para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado se:

- Planeia engravidar.
- Um dos seus períodos faltou ou pensa que um dos seus períodos faltou, ou tem sangramento menstrual anormal, ou suspeita que está grávida.
- Tiver relações sexuais sem utilizar métodos de contraceção eficazes.

Caso fique grávida durante o tratamento com micofenolato, tem de informar o seu médico imediatamente. No entanto, continue a tomar CellCept até ver o seu médico.

Gravidez

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50 %) e de defeitos congénitos graves (23 - 27%) no bebé em gestação. Os defeitos congénitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esófago (tubo que liga a garganta ao estômago), rins e sistema nervoso [por exemplo, espinha bífida (onde os ossos da coluna não estão desenvolvidos adequadamente)]. O seu bebé pode ser afetado por um ou mais destes defeitos.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

Amamentação

Não tome CellCept se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CellCept tem uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se se sentir sonolento, atordoado ou confuso, fale com o seu médico ou enfermeiro e não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

CellCept contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar CellCept

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

Transplante renal

Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 3 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 4 comprimidos (2 g do medicamento), ingeridos em 2 tomas separadas.
- Tomar 2 comprimidos de manhã e depois 2 comprimidos à noite.

Crianças

- Os comprimidos são apropriados apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose de manutenção recomendada mantém-se nos 600 mg/m² duas vezes por dia (dose diária máxima total de 2 g). A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico.

Transplante cardíaco

Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 6 comprimidos (3 g do medicamento) ingeridos em 2 tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos de manhã e depois 3 comprimidos à noite.

Crianças

- Os comprimidos são apropriados apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária total máxima de 3 g).

Transplante hepático

Adultos

- A primeira dose oral de CellCept ser-lhe-á administrada pelo menos 4 dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir medicamentos.
- A dose diária é de 6 comprimidos (3 g do medicamento) ingeridos em 2 tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos de manhã e depois 3 comprimidos à noite.

Crianças

- Os comprimidos são apropriados apenas para crianças que são capazes de engolir medicamentos sólidos sem o risco de asfixia. Desta forma, o medicamento só deve ser administrado de acordo com a prescrição médica. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar.
- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico do seu filho decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal - medida por metros quadrados ou “m²”). A dose inicial recomendada é de 600 mg/m², ingerida duas vezes por dia. A dose deve ser individualizada com base na avaliação clínica do médico. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 900 mg/m², duas vezes por dia, se necessário (dose diária total máxima de 3 g).

Toma do medicamento

- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Não parta nem esmague os comprimidos.

Se tomar mais CellCept do que deveria

Se tomar mais CellCept do que deveria, fale imediatamente com um médico ou dirija-se a um hospital. Faça também isto se alguém tomou o seu medicamento acidentalmente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar CellCept

Se em alguma situação se tiver esquecido de tomar o seu medicamento, tome-o assim que se lembrar. Depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar CellCept

Não pare de tomar CellCept exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com um médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

- tem um sinal de infeção, como, por exemplo, febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como, por exemplo, anafilaxia, angioedema).

Problemas comuns

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou glóbulos vermelhos no sangue, infeções e vômitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

Combate às infeções

CellCept reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as infeções, o que significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infeções. Isto inclui infeções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

Linfoma e cancro da pele

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossupressores), um número muito pequeno de doentes que tomou CellCept desenvolveu cancro do tecido linfóide e da pele.

Efeitos indesejáveis gerais

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Isto inclui reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Problemas de pele, tais como:

- acne, herpes, zona, hipertrofia cutânea, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

Problemas urinários, tais como:

- sangue na urina.

Problemas do aparelho digestivo e boca, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca,
- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago,
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias,
- doenças hepáticas,
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

Problemas do sistema nervoso, tais como:

- tonturas, sonolência ou dormência,
- tremores, espasmos musculares, convulsões,
- sentir-se ansioso ou deprimido, alterações de humor ou psicológicas.

Problemas do coração e vasos sanguíneos, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados, dilatação dos vasos sanguíneos.

Problemas dos pulmões, tais como:

- pneumonia, bronquite,
- falta de ar, tosse, que pode ser devido a bronquiectasias (uma situação em que as vias respiratórias do pulmão estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão). Fale com o seu médico se tiver uma tosse persistente ou dificuldade em respirar,
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax,
- problemas de sinusite.

Outros problemas, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódulos negros.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

As crianças, especialmente crianças com menos de 6 anos, podem ter maior probabilidade do que os adultos de apresentar alguns efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, vômitos, infeções, menos glóbulos vermelhos e menos glóbulos brancos no sangue e, possivelmente, cancro linfático ou da pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar CellCept

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de CellCept comprimidos revestidos por película**

- A substância ativa é o micofenolato de mofetil.
Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.
- Os outros componentes são:

- CellCept comprimidos: celulose microcristalina, polividona (K-90), croscarmelose sódica, estearato de magnésio (ver secção 2 “CellCept contém sódio”).
- Revestimento dos comprimidos: hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol 400, laca de alumínio indigotina (E132), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de CellCept e conteúdo da embalagem

- CellCept comprimidos são de cor lilás e em forma de cápsula. Têm “CellCept 500” gravado de um lado e “Roche” do outro.
- Estão disponíveis em embalagens de 50 (em blisters de 10) ou embalagens múltiplas contendo 150 (3 embalagens de 50). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em dezembro de 2024.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.