

**micofenolato de sódio**

**EMS S/A**

**Comprimido revestido de liberação retardada**

**180 mg**

**360 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

micofenolato de sódio

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada de 180 mg e 360 mg. Embalagem contendo 20, 50, 100\*, 120\* ou 150\* unidades.

\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 180 mg contém:

ácido micofenólico\*.....180 mg  
excipiente\*\* q.s.p..... 1 com rev lib retard

\*equivalente a 192,4 mg de micofenolato de sódio.

\*\*povidona, dióxido de silício, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dispersão de etilcelulose (etilcelulose, hidróxido de amônio, triglicerídeos de cadeia média, ácido oleico) e hipromelose.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 360 mg contém:

ácido micofenólico\*.....360 mg  
excipiente\*\* q.s.p..... 1 com rev lib retard

\*equivalente a 384,7 mg de micofenolato de sódio.

\*\*povidona, dióxido de silício, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dispersão de etilcelulose (etilcelulose, hidróxido de amônio, triglicerídeos de cadeia média, ácido oleico) e hipromelose.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O micofenolato de sódio é indicado, em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides, para a profilaxia da rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal alogênico.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos clínicos

Dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos foram usados para aprovação de micofenolato de sódio (MPA) em adultos. Ambos foram estudos clínicos controlados de terapia de referência usando como comparador o Cellcept (MMF) comercializado. Ambos demonstraram eficácia e segurança comparáveis ao MMF. O primeiro estudo incluiu 423 adultos com transplante renal de novo (ERLB301) e demonstrou que MPA foi equivalente ao MMF na eficácia e tinha um perfil de segurança comparável. O segundo estudo foi conduzido em 322 receptores de transplante renal de manutenção (ERLB302) e demonstrou que pacientes submetidos a transplante renal recebendo MMF como terapia de manutenção imunossupressora poderia utilizar MPA com segurança, sem comprometer a eficácia.<sup>2</sup>

#### Pacientes Adultos com Transplante Renal de novo (Estudo ERLB301)

O estudo duplo-cego, duplo-placebo, randomizado, de novo (ERLB301) foi conduzido em 423 pacientes submetidos a transplante renal (MPA = 213, MMF = 210), com idades entre 18-75 anos, e foi desenhado prospectivamente para testar a equivalência terapêutica de MPA para MMF como medida da incidência de falta de eficácia (ou seja, rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB), perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento nos primeiros 6 meses de tratamento (objetivo primário) e pela incidência de morte, perda do enxerto ou perda de acompanhamento aos 12 meses (objetivo coprimário).

Foram administrados aos pacientes MPA 1,44 g/dia ou MMF 2 g/dia dentro de 48 horas pós-transplante, durante 12 meses em combinação com ciclosporina e corticosteroides. Nos grupos de MPA e MMF, 39,4% e 42,9%, respectivamente, receberam a terapia de anticorpos como tratamento de indução.

Com base na incidência de falta de eficácia em 6 meses (MPA 25,8% vs MMF 26,2%, 95% IC: [-8,7, +8,0]) a equivalência terapêutica foi demonstrada. Aos 12 meses, a incidência de RACB, perda de enxerto ou morte foi de 26,3% e 28,1%, e incidência de RACB isolada foi de 22,5% e 24,3% para MPA e MMF, respectivamente. Entre aqueles com RACB, a incidência de rejeição aguda grave foi de 2,1% com MPA e 9,8% com MMF (p = ns).

#### Tabela 1: Análise do objetivo primário de eficácia e de seus componentes em 6 e 12 meses (Estudo ERLB301)

|  | <b>MPA<br/>1,44 g/dia<br/>(n = 213)</b> | <b>MMF<br/>2 g/dia<br/>(n = 210)</b> | <b>IC 95%<br/>MPA-MMF</b> |
|--|---|--------------------------------------|---------------------------|
| <b>6 meses</b>   | n (%)                                   | n (%)                                |                           |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento | 55 (25,8)                               | 55 (26,2)                            | (-8,7, 8,0)               |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia   | 46 (21,6)                               | 48 (22,9)                            | (-9,2, 6,7)               |
| Perda do enxerto ou morte  | 8 (3,8)                                 | 11 (5,2)                             | (-5,4, 2,5)               |
| Perda do enxerto   | 7 (3,3)                                 | 9 (4,3)                              | (-4,6, 2,6)               |
| Morte  | 1 (0,5)                                 | 2 (1,0)                              |                           |
| Perda de acompanhamento*   | 3 (1,4)                                 | 0                                    |                           |
| <b>12 meses</b>  |   |                                      |                           |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento | 60 (28,2)                               | 59 (28,1)                            | (-8,5, 8,6)               |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia   | 48 (22,5)                               | 51 (24,3)                            | (-9,8, 6,3)               |
| Perda do enxerto ou morte  | 10 (4,7)                                | 14 (6,7)                             | (-6,4, 2,4)               |
| Perda do enxerto   | 8 (3,8)                                 | 9 (4,3)                              | (-4,3, 3,2)               |
| Morte  | 2 (0,9)                                 | 5 (2,4)                              |                           |
| Perda de acompanhamento*   | 5 (2,3)                                 | 0                                    |                           |

\*Perda de acompanhamento indica pacientes que perderam acompanhamento sem rejeição aguda prévia comprovada por biópsia, perda do enxerto ou morte. Os critérios para a equivalência terapêutica foram atendidos: o IC 95% para a diferença na incidência da variável primária (RACB, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento no mês 6) foi inteiramente mantido no intervalo (12%, 12%).

A segurança global e os perfis hematológicos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. Eventos adversos suspeitos do fármaco foram 51,1% e 60,5% no MPA vs MMF, respectivamente. Nenhuma diferença na incidência global de infecção foi observada. A incidência global de infecções graves foi de 22,1% no grupo MPA e 27,1% no grupo MMF. A incidência de pneumonia grave foi menor no grupo MPA (0,5% vs 4,3%, p = 0,01). Nenhuma diferença na incidência geral de eventos adversos GI foi observada (80,8% vs 80%, p = ns, MPA vs MMF, respectivamente).

#### **Pacientes adultos com Transplante Renal em Manutenção (Estudo ERLB302)**

O estudo de manutenção foi realizado em 322 pacientes transplantados renais (MPA = 159, MMF = 163), com idades entre 18 e 75 anos, com pelo menos 6 meses pós-transplante recebendo MMF 2 g/dia em combinação com a ciclosporina, com ou sem corticosteroides por pelo menos quatro semanas antes da entrada no estudo. Os pacientes foram randomizados 1:1 para MPA 1,44 g/dia ou MMF 2 g/dia durante 12 meses. O parâmetro de eficácia foi a incidência de falta de eficácia (por exemplo, RACB, perda do enxerto ou morte) aos 6 e 12 meses.

Aos 12 meses, taxas semelhantes de falta de eficácia (MPA 2,5%; MMF 6,1%; p = ns), rejeição aguda comprovada por biópsia (MPA 1,3%; MMF 3,1%; p = ns) e rejeição crônica comprovada por biópsia (MPA 3,8%; MMF 4,9%; p = ns) foram observados em ambos os grupos.

**Tabela 2: Objetivos secundários de eficácia (Estudo ERLB302)**

|  | <b>micofenolato de sódio<br/>1,44 g/dia</b> | <b>MMF<br/>2 g/dia<br/>(n = 163)</b> | <b>(IC 95%)</b> |
|--|---|--------------------------------------|-----------------|
|  |   |                                      |                 |

|   | (n = 159)        |                  | micofenol<br>ato de<br>sódio -<br>MMF |
|---|------------------|------------------|---------------------------------------|
| <b>6 meses</b>  | n (%)            | n (%)            |                                       |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento  | 6 (3,8)          | 10 (6,1)         | (-7,1, 2,4)                           |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, rejeição crônica comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento | 9 (5,7)          | 11 (6,7)         | (-6,4, 4,2)                           |
| Rejeição aguda  | 2 (1,3)          | 3 (1,8)          | (-10,9, 5,5)                          |
| Rejeição aguda comprovada por biópsia   | 2 (1,3)          | 2 (1,2)          | -                                     |
| Rejeição crônica comprovada por biópsia   | 4 (2,5)          | 4 (2,5)          | -                                     |
| Perda de acompanhamento*  | 4 (2,5)          | 6 (3,7)          | -                                     |
| Perda do enxerto ou morte   | 0                | 2 (1,2)          | -                                     |
| <b>12 meses</b>   | n (%)<br>n = 110 | n (%)<br>n = 113 | -                                     |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento  | 10 (9,1)         | 14 (12,4)        | -                                     |
| Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, rejeição crônica comprovada por biópsia perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento  | 13 (11,8)        | 15 (13,3)        | -                                     |
| Perda de acompanhamento*  | 7 (6,4)          | 8 (7,1)          |                                       |
| Perda do enxerto ou morte   | 1 (0,9)          | 4 (3,5)          |                                       |

\* Perda de acompanhamento indica pacientes que perderam acompanhamento sem RACB, perda do enxerto ou morte.

O estudo de manutenção também demonstrou um perfil de segurança global semelhante, com exceção da incidência de infecções graves (8,8 vs 16%,  $p < 0,05$ , MPA vs MMF). A incidência de infecções em geral foi de 59% em cada grupo. Pneumonia foi menos observada no grupo MPA (1,9%) do que o grupo MMF (4,9%), mas não foi estatisticamente significativa. Incidência semelhante de eventos adversos GI geral foi observada (69,2 vs 61,8%, MPA vs MMF), embora "qualquer evento adverso GI" foi numericamente mais elevado nos pacientes tratados com MPA até 12 meses (29,6% vs 24,5% no mês 12), e o aumento da gravidade da GI tendeu a ser menor nos pacientes em uso de MPA.

### Referência Bibliográfica

1. [Krieger Nancy] 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Creation of section 12 Clinical studies Novartis. 05-Jul-11. (dados do arquivo) [89]

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressor (código ATC L04 A A06).

### Mecanismo de ação

O MPA inibe a proliferação de linfócitos T e B de forma mais potente do que outras células porque a proliferação dos linfócitos é criticamente dependente da via de-novo para a síntese de purinas, em contraste com outros tipos de células que podem utilizar a via de salvamento. Logo, o mecanismo de ação é complementar aos inibidores de calcineurina, que interferem com a transcrição de citocinas poupando linfócitos T.

### Farmacocinética

#### - Absorção

Após administração oral, o micofenolato de sódio é amplamente absorvido. De acordo com seu revestimento de liberação retardada, o tempo para concentração máxima de MPA foi aproximadamente de 1,5 a 2 horas. Estudos in vitro demonstraram que a formulação do revestimento de liberação retardada de micofenolato de sódio previne a liberação do MPA sob condições ácidas como no estômago.

Em pacientes receptores de transplantes renais estáveis sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão, a absorção gastrointestinal de MPA foi de 93% e a biodisponibilidade absoluta foi de 72%. A farmacocinética de micofenolato de sódio é proporcional à dose e linear nas doses estudadas de 180 a 2.160 mg. Comparado ao jejum, a administração de micofenolato de sódio 720 mg com uma refeição hiperlipídica (55 g de gordura, 1.000 calorias)

não teve efeito na exposição sistêmica ao MPA (AUC) que é o parâmetro farmacocinético mais importante ligado à eficácia. Entretanto, houve uma diminuição de 33% na concentração máxima de MPA ( $C_{m\acute{a}x}$ ). Para evitar a variabilidade na absorção entre as doses MPA, micofenolato de sódio deve ser tomado com estômago vazio.

#### - Distribuição

O volume de distribuição do MPA no estado de equilíbrio é de 50 litros. O ácido micofenólico e o ácido micofenólico glucuronídeo possuem alta ligação às proteínas, 97% e 82% respectivamente. A concentração de MPA livre pode aumentar sob condições de diminuição de sítios de ligação das proteínas (uremia, deficiência hepática, hipoalbuminemia, uso concomitante de fármacos com alta ligação às proteínas). Isto pode submeter os pacientes a um risco maior de reações adversas ao MPA.

#### - Biotransformação / Metabolismo

A meia-vida do MPA é 11,7 horas e o clearance (depuração) é 8,6 L/h. O MPA é metabolizado principalmente pela glucuronil transferase para formar o glucuronídeo fenólico do MPA, ácido micofenólico glucuronídeo (MPAG). O MPAG é o metabólito predominante do MPA e não manifesta atividade biológica. Em pacientes estáveis submetidos ao transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão, aproximadamente 28% do micofenolato de sódio oral é convertido a MPAG por metabolismo pré-sistêmico. A meia-vida do MPAG é maior do que a do MPA, aproximadamente 15,7 horas e seu clearance (depuração) é 0,45 L/h.

#### - Eliminação

Embora quantidades mínimas de MPA estejam presentes na urina (< 1,0%), a maioria do MPA é eliminada pela urina como MPAG. O MPAG secretado na bile está disponível para desconjugação pela flora intestinal. O MPA resultante desta desconjugação pode então ser reabsorvido. Aproximadamente 6-8 horas após a administração de micofenolato de sódio, um segundo pico de concentração de MPA pode ser determinado, de acordo com a reabsorção do MPA desconjugado.

#### Farmacocinética em pacientes submetidos ao transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão

A Tabela 3 abaixo mostra os principais parâmetros farmacocinéticos para MPA após administração de micofenolato de sódio. A farmacocinética de dose única de micofenolato de sódio prediz a farmacocinética da dose múltipla e da administração crônica de micofenolato de sódio. No período inicial pós-transplante, a AUC média do MPA e principal  $C_{m\acute{a}x}$  do MPA foi aproximadamente metade da medida seis meses após o transplante.

**Tabela 3: Principais (DP) parâmetros farmacocinéticos de MPA após administração oral de micofenolato de sódio em pacientes submetidos a transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão.**

| Adulto dose única<br>n=24  | Dose<br>(oral)        | $T_{m\acute{a}x}$ (h) | $C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g.h/mL}$ ) |
|--|-----------------------|-----------------------|--|---|
|  | 720 mg                | 2                     | 26,1 (12,0)                            | 66,5 (22,6)                             |
| Adulto dose múltipla x 6 dias 2 vezes/dia<br>n=12                  | Dose<br>(oral)        | $T_{m\acute{a}x}$ (h) | $C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-12}$ ( $\mu\text{g.h/mL}$ )     |
|  | 720 mg                | 2                     | 37,0 (13,3)                            | 67,9 (20,3)                             |
| Adulto dose múltipla x 28 dias 2 vezes/dia<br>n=36                 | Dose<br>(oral)        | $T_{m\acute{a}x}$ (h) | $C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-12}$ ( $\mu\text{g.h/mL}$ )     |
|  | 720 mg                | 2,5                   | 31,2 (18,1)                            | 71,2 (26,3)                             |
| Adulto dose múltipla, crônica 2 vezes/dia<br>(Estudo ERLB301) n=48 | Dose                  | $T_{m\acute{a}x}$ (h) | $C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-12}$ ( $\mu\text{g.h/mL}$ )     |
| 14 dias pós-transplante  | 720 mg                | 2                     | 13,9 (8,6)                             | 29,1 (10,4)                             |
| 3 meses pós-transplante  | 720 mg                | 2                     | 24,6 (13,2)                            | 50,7 (17,3)                             |
| 6 meses pós-transplante  | 720 mg                | 2                     | 23,0 (10,1)                            | 55,7 (14,6)                             |
| Pediátrico dose única<br>n=10                                      | Dose                  | $T_{m\acute{a}x}$ (h) | $C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g.h/mL}$ ) |
|  | 450 mg/m <sup>2</sup> | 2-2,5                 | 31,9 (18,2)                            | 76,2 (25,2)                             |

#### População especial

##### - Insuficiência renal

A farmacocinética do MPA parece ser inalterada sob a variação de função renal de normal até a ausência de função. Em contraposição, a exposição do MPAG aumentou com a diminuição da função renal, sendo a exposição do MPAG aproximadamente 8 vezes maior em anúria. O clearance (depuração) do MPA ou MPAG não foi afetado pela hemodiálise. O MPA livre pode também aumentar significativamente na ocorrência de insuficiência renal. Isto pode

ocorrer devido à diminuição da ligação de MPA às proteínas plasmáticas na presença de alta concentração sanguínea de ureia.

#### **- Insuficiência hepática**

Em voluntários com cirrose alcoólica, o processo de glucuronidação hepática do MPA foi relativamente pouco afetado pela doença hepática parenquimal. Os efeitos da doença hepática neste processo provavelmente dependem da doença em particular. Entretanto, doença hepática com dano predominantemente biliar, como cirrose biliar primária, pode mostrar um efeito diferente.

#### **- População pediátrica (abaixo de 18 anos)**

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Existem dados farmacocinéticos limitados do uso de micofenolato de sódio em crianças. Na tabela acima a farmacocinética média de MPA (DP) é mostrada para pacientes pediátricos estáveis de transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão. Uma maior variabilidade da  $C_{\text{máx}}$  e AUC de MPA foi notada nestes pacientes pediátricos comparados com pacientes adultos de transplante renal. A AUC média do MPA nesta dose foi maior do que a tipicamente medida em adultos recebendo 720 mg de micofenolato de sódio. O clearance (depuração) médio aparente do MPA foi aproximadamente 7,7 L/h. Para uma dose de micofenolato de sódio de 200-300 mg/m<sup>2</sup> seria esperado resultar em uma AUC de MPA de 30 a 50 µg.h/mL.

#### **- Sexo**

Não há diferenças clinicamente significantes com respeito ao sexo na farmacocinética de micofenolato de sódio.

#### **- População geriátrica (65 anos de idade ou mais)**

Baseado em dados preliminares, a exposição de MPA não aparenta variar em grau clinicamente significativa em função da idade.

#### **- Raça/etnia**

Após uma administração de dose única de 720 mg de micofenolato de sódio em 18 indivíduos japoneses e caucasianos saudáveis, a exposição (AUC<sub>inf</sub>) para MPA e MPAG foram 15 e 22% menores em indivíduos japoneses comparado com os caucasianos. As concentrações máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) para MPAG foram semelhantes entre as duas populações, no entanto, os indivíduos japoneses tinham  $C_{\text{máx}}$  9,6% maior para MPA. Estes resultados não sugerem qualquer diferença clinicamente relevante.

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

##### **- Carcinogenicidade e Mutagenicidade**

Em um estudo de carcinogenicidade oral de 104 semanas em ratos, o micofenolato de sódio em doses diárias de até 9 mg/kg não foi tumorigênico. A dose mais alta testada resultou em aproximadamente 0,6-1,2 vezes a exposição sistêmica observada em pacientes submetidos a transplante renal na dose recomendada de 1.440 mg/dia. Resultados semelhantes foram observados em um estudo paralelo, em ratos, realizado com micofenolato de mofetila. Em um estudo de carcinogenicidade oral de 26 semanas em um modelo de rato transgênico P53± (heterozigoto), o micofenolato de sódio em dose diária de até 200 mg/kg não foi tumorigênico. A dose mais alta testada foi 200 mg/kg, resultando em aproximadamente 5 vezes a exposição sistêmica observada em pacientes submetidos a transplante renal (1.440 mg/dia).

O potencial tóxico genético do micofenolato de sódio foi determinado em cinco ensaios. O MPA foi genotóxico em ratos no teste linfoma/timidina quinase, no teste de micronúcleo em células de hamsters chineses V79 e no teste in vivo de micronúcleos de rato. O micofenolato de sódio não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana ou no ensaio de aberração cromossômica em linfócitos humanos. A menor dose que mostrou efeitos tóxicos genéticos em micronúcleos de medula óssea de rato resultou em aproximadamente 3 vezes a exposição sistêmica (AUC ou  $C_{\text{máx}}$ ) observada em pacientes submetidos a transplante renal na dose clínica testada de 1.440 mg de micofenolato de sódio por dia. É provável que a atividade mutagênica observada deveu-se a uma alteração na abundância relativa de nucleotídeos no pool celular usado para a síntese de DNA.

##### **- Fertilidade**

O micofenolato de sódio não teve efeito na fertilidade em ratos machos na dose oral de até 40 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a esta dose representa aproximadamente 9 vezes a exposição da DHMR clínica testada de 1.440 mg de micofenolato de sódio por dia. Nenhum efeito na fertilidade nas fêmeas foi observado até a dose de 20 mg/kg/dia, uma dose na qual já foi observada toxicidade materna e embriotoxicidade.

##### **- Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida**

Os sistemas hematopoiético e linfóide foram os principais órgãos a serem afetados em estudos toxicológicos conduzidos com micofenolato de sódio em ratos e camundongos. Anemia aplástica e regenerativa foi identificada como sendo a toxicidade dose-limite em roedores expostos a MPA. A avaliação de mielogramas mostrou uma diminuição marcada em células eritroides (eritroblastos policromáticos e normoblastos) e um alargamento dose-dependente do baço e aumento da hematopoese extramedular. Estes efeitos ocorreram em níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou menores à exposição clínica da dose recomendada de 1.440 mg/dia de micofenolato de sódio em pacientes submetidos a transplante renal.

O perfil da toxicidade não clínica do micofenolato de sódio parece estar de acordo com efeitos adversos observados em humanos expostos ao MPA, que agora fornecem dados de segurança de maior relevância à população de pacientes (vide “Reações adversas”).

Doses orais únicas de MPA são moderadamente bem toleradas em ratos (DL<sub>50</sub> de 350 – 700 mg/kg), bem toleradas em camundongos ou macacos (DL<sub>50</sub> maior que 1.000 mg/kg), e extremamente bem toleradas em coelhos (DL<sub>50</sub> maior que 6.000 mg/kg).

### **Toxicidade reprodutiva**

Para obter informações sobre toxicidade reprodutiva, vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O micofenolato de sódio é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenólico ou micofenolato de mofetila ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Pacientes com deficiência hereditária rara de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGFRT)**

O micofenolato de sódio é um inibidor da IMPDH (inosina monofosfato desidrogenase). Portanto, na teoria, deve ser evitado em pacientes com deficiência hereditária rara de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase (HGFRT) como síndrome de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

### **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

O uso de micofenolato de sódio durante a gravidez está associado ao risco aumentado de perda de gravidez, incluindo aborto espontâneo e/ou malformações congênitas. A terapia com micofenolato de sódio não deve ser iniciada em fêmeas com potencial reprodutivo até que o resultado negativo do teste de gravidez seja obtido. Para informação sobre o uso durante a gravidez e sobre requisitos contraceptivos (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”).

O micofenolato de sódio não deve ser usado durante a lactação (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”).

### **Malignidades**

Pacientes recebendo regimes imunossupressores envolvendo combinações de medicamentos, incluindo micofenolato de sódio, apresentam um maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente cutâneas (vide “Reações adversas”). O risco parece estar mais relacionado à intensidade e duração do grau de imunossupressão do que ao uso de algum agente específico. Como uma recomendação geral para minimizar o risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e do uso de filtro solar com alto fator de proteção.

### **Infecções**

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

A supressão excessiva do sistema imune aumenta a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepsis (vide “Reações adversas”).

Foram relatadas reaparecimento de hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV) em pacientes tratados com imunossupressores, incluindo derivados do ácido micofenólico (MPA), micofenolato de sódio e MMF. Recomenda-se o monitoramento dos sinais clínicos e laboratoriais da infecção ativa pelo HBV ou HCV dos pacientes infectados. Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), alguns fatais, em pacientes tratados com derivados de MPA, que incluem o micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio (vide “Reações adversas”). De maneira geral, os casos relatados apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e prejuízo das funções imunes. Em pacientes imunossuprimidos, os médicos devem considerar LMP no diagnóstico diferencial nos pacientes que relatarem sintomas neurológicos e uma consulta a um neurologista deve ser considerada como clinicamente indicada. Nefropatia associada à poliomavírus (NAP), especialmente devido à infecção pelo vírus BK, deve ser incluída no diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com a função

renal deteriorada (vide “Reações adversas”). Deve-se considerar a redução da imunossupressão total nos pacientes que desenvolverem LMP ou NAP. Entretanto, nos pacientes que receberam transplante a redução da imunossupressão pode colocar o enxerto em risco.

### **Discrasias sanguíneas**

Pacientes recebendo micofenolato de sódio devem ser monitorados para discrasias sanguíneas (por ex.: neutropenia ou anemia – vide “Reações adversas”), que podem estar relacionadas ao MPA somente, comedições concomitantes, infecções virais, ou algumas combinações destas causas. Pacientes tomando micofenolato de sódio devem realizar contagem das células sanguíneas semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro mês de tratamento, então mensalmente durante o primeiro ano. Se o paciente apresentar discrasias sanguíneas (por ex.: neutropenia com contagem absoluta de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$  ou anemia) é apropriado interromper ou descontinuar micofenolato de sódio.

Casos de aplasia pura de células vermelhas (APCV) foram reportados em pacientes tratados com derivados de MPA em combinação com outros imunossupressores (vide “Reações adversas”). O mecanismo para derivados de MPA induzido APCV é desconhecido; a contribuição relativa de outros imunossupressores e suas combinações em um regime imunossupressivo é também desconhecida. Entretanto, derivados de MPA podem causar discrasias sanguíneas (vide acima). Alguns casos de APCV mostraram-se reversíveis com a redução da dose ou cessação da terapia com derivados de MPA. Entretanto em pacientes transplantados, imunossupressão reduzida pode colocar o enxerto em risco. Mudanças para terapia com micofenolato de sódio em pacientes receptores de transplante devem somente ser realizadas sob a supervisão apropriada a fim de minimizar o risco de rejeição do enxerto.

### **Vacinação**

Os pacientes devem ser informados que a vacinação pode ser menos efetiva durante o tratamento com MPA e o uso de vacinas de micro-organismos vivos atenuados deve ser evitado (vide “Interações medicamentosas”). Vacinação contra influenza pode ser importante. Os prescritores devem recorrer a normas nacionais para vacinação contra influenza.

### **Distúrbios gastrintestinais**

Como os derivados do MPA terem sido associados com um aumento na incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos não frequentes de ulceração no trato gastrintestinal, hemorragia e perfuração, micofenolato de sódio deve ser administrado com cautela em pacientes com sérios distúrbios ativos no sistema digestivo.

### **Combinação com outros agentes**

O micofenolato de sódio tem sido administrado em combinação com os seguintes agentes em estudos clínicos: globulina antitimócito, basiliximabe, ciclosporina para microemulsão e corticosteroides. A eficácia e segurança do uso de micofenolato de **sódio** com outros imunossupressores não têm sido estudadas.

### **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

#### **- Gravidez**

#### **Resumo de risco**

O uso de micofenolato de sódio durante a gravidez está associado com um risco aumentado de aborto espontâneo e malformações congênitas. Embora não haja estudos adequados e bem controlados com micofenolato de sódio conduzidos em mulheres grávidas, baseado nos dados do Registro Nacional de Transplantes na Gravidez (RNTG) dos Estados Unidos (US National Transplant Pregnancy Registry – NTPR), o uso de micofenolato de mofetila em combinação com outros imunossupressores durante a gravidez foi associado com o aumento de 22% (quatro casos em 18 nascidos vivos com exposição) na taxa de malformação congênita, comparada com a taxa de 4 a 5% de malformações observadas entre pacientes transplantados no RNTG. As malformações congênitas que foram relatadas com micofenolato de mofetila incluem ouvido externo e outras anomalias faciais incluindo fissura congênita do lábio superior e palato, hérnia diafragmática congênita, anomalias dos membros distais, coração, esôfago e rim. Uso de micofenolato de mofetila durante a gravidez também foi relacionado com risco aumentado de abortamento espontâneo. Como o MMF é convertido em MPA após administração oral ou intravenosa, os riscos acima devem ser levados em consideração para o micofenolato de sódio também. O potencial teratogênico do MPA foi observado em estudos em animais (vide “Dados de animais”).

O micofenolato de sódio deve ser utilizado em mulheres grávidas somente se o benefício potencial superar o risco potencial ao feto. Os pacientes devem ser instruídos a consultar seu médico imediatamente em caso de gravidez.

#### **Dados de animais**

Em um estudo teratológico em ratos, a administração de micofenolato de sódio durante a organogênese resultou em malformações, incluindo anoftalmia, exencefalia e hérnia umbilical, em uma dose oral tão baixa quanto 1 mg/kg/dia.



A exposição sistêmica com esta dose representa 0,05 vezes a exposição clínica no DHMR (dose humana máxima recomendada) de 1440 mg / dia de micofenolato de sódio.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração oral de ácido micofenólico (como sal de sódio) durante a gestação e lactação causou atrasos no desenvolvimento (reflexo pupilar anormal em mulheres e separação prepucial em homens) na dose mais alta de 3 mg/kg, que está abaixo do DHMR com base na área de superfície corporal.

Este medicamento pertence à categoria de risco D na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **- Lactação**

Não se sabe se o MPA é transferido para o leite humano.

Não existem dados sobre os efeitos de micofenolato de sódio na criança amamentada ou na produção de leite.

Devido a muitos medicamentos serem transferidos para o leite materno e ao potencial risco de reações adversas graves em lactentes, uma decisão deve ser tomada quanto a abster-se da lactação durante o tratamento e durante 6 semanas após cessar a terapia ou abster-se do uso do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe (vide “Advertências e precauções”).

#### **Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Teste de gravidez**

A terapia com micofenolato de sódio não deve ser iniciada até que o resultado negativo para o teste de gravidez seja obtido.

##### **Contraceção**

###### **Mulheres**

Mulheres com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) antes de iniciar a terapia com micofenolato de sódio, durante a terapia e por seis semanas após a última dose de micofenolato de sódio (vide “Interações medicamentosas”).

###### **- Pacientes do sexo masculino**

É recomendado o uso de preservativos para pacientes do sexo masculino durante o tratamento, e por 13 semanas no total após a última dose de micofenolato de sódio. Desse modo, os pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo devem ser informados e discutir com um profissional de saúde os riscos potenciais de ser pai ou doar sêmen. Adicionalmente, é recomendado o uso de métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) para suas parceiras durante o tratamento e por 13 semanas no total após a última dose de micofenolato de sódio.

##### **Infertilidade**

Não existem dados sobre o efeito de micofenolato de sódio na fertilidade humana. O micofenolato de sódio não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com doses orais de até 40 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia, respectivamente, equivalente a 9 e 4,5 (calculado) vezes a exposição clínica no DHMR de 1440 mg de micofenolato de sódio por dia (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

##### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Nenhum estudo sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. O mecanismo de ação, o perfil farmacodinâmico e as reações adversas relatadas indicam que este efeito não é comum.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado**

- **azatioprina:** como administração de micofenolato de sódio com azatioprina ainda não foi estudada, estes medicamentos não devem ser administrados em conjunto (vide “Advertências e precauções”);
- **vacinas de micro-organismos vivos:** não devem ser administradas em pacientes com resposta imune debilitada. Pode haver uma resposta diminuída dos anticorpos para outras vacinas (vide “Advertências e precauções”).

### **Interações observadas a serem consideradas**

- **aciclovir:** altas concentrações plasmáticas de MPAG (ácido micofenólico glucuronídeo) e aciclovir podem ocorrer na presença de disfunção renal. Portanto, existe o potencial destes dois medicamentos competirem pela secreção tubular, resultando em um possível aumento na concentração de ambos, MPAG e aciclovir. Nesta situação os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente;
- **Agentes gastroprotetores**
- **Antiácidos com hidróxidos de alumínio e magnésio:** a absorção do micofenolato de sódio foi diminuída quando administrado com antiácidos. A coadministração de micofenolato de sódio e antiácidos contendo hidróxido de magnésio e de alumínio resulta em uma diminuição de 37% na exposição sistêmica de MPA e de 25% na concentração máxima de MPA. Deve-se ter cautela na coadministração de antiácidos (contendo hidróxido de alumínio e de magnésio) com micofenolato de sódio;
- **Inibidores da bomba de prótons:** em voluntários saudáveis, a coadministração de 1.000 mg de MMF e 40 mg de pantoprazol duas vezes ao dia, levou ao decréscimo de 27% na AUC de MPA e ao decréscimo de 57% na  $C_{m\acute{a}x}$  de MPA. Entretanto, no mesmo estudo, não foram observadas mudanças na farmacocinética do MPA com a coadministração de micofenolato de sódio e pantoprazol;
- **ganciclovir:** a farmacocinética do MPA e do MPAG não é afetada pela adição de ganciclovir. O clearance (depuração) de ganciclovir não é afetado nas condições de exposição terapêutica ao MPA. Entretanto, em pacientes com déficit da função renal nos quais micofenolato de sódio e ganciclovir são coadministrados, as recomendações de dose de ganciclovir devem ser observadas e os pacientes monitorados cuidadosamente;
- **tacrolimo:** em um estudo cruzado com inibidores de calcineurina em pacientes transplantados renais estáveis, a farmacocinética do micofenolato de sódio em estado de equilíbrio foi medida durante tratamentos com Neoral® e tacrolimo. A AUC média de MPA foi 19% mais alta e  $C_{m\acute{a}x}$  cerca de 20% menor. De modo inverso, a AUC média e  $C_{m\acute{a}x}$  de MPAG foram cerca de 30% inferior com tacrolimo em relação ao Neoral®;
- **ciclosporina A:** a farmacocinética da ciclosporina A não foi afetada em pacientes estáveis submetidos a transplante renal tomando O micofenolato de sódio em doses atingindo o estado de equilíbrio.

#### **Interações antecipadas a serem consideradas**

- **colestiramina e medicamentos que interferem na circulação entero-hepática:** devido a sua capacidade de bloquear a circulação entérica de medicamentos, a colestiramina pode diminuir a exposição ao MPA. Deve-se ter cautela na coadministração de colestiramina ou medicamentos que interfiram na circulação entero-hepática, devido ao potencial de diminuir a eficácia de micofenolato de sódio;
- **Contraceptivos orais:** contraceptivos orais sofrem metabolismo oxidativo enquanto micofenolato de sódio é metabolizado por glucuronidação. Não é previsto um efeito clínico significativo dos contraceptivos orais na farmacocinética de micofenolato de sódio. Entretanto, como o efeito a longo prazo da administração de micofenolato de sódio na farmacocinética dos contraceptivos orais não é conhecido, é possível que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser prejudicialmente afetada (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de liberação retardada de 180 mg: cor branca a levemente amarelada, circular, biconvexo e liso.

Comprimido revestido de liberação retardada de 360 mg: cor branca a levemente amarelada, oblongo, biconvexo e liso.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **Método de administração**

O micofenolato de sódio não deve ser partido a fim de manter a integridade do revestimento gastrorresistente (vide “Características farmacológicas”).

##### **Posologia**

A dose recomendada é 720 mg (4 comprimidos de 180 mg ou 2 comprimidos de 360 mg) duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg), com estômago vazio, 1 hora antes ou duas horas após a ingestão de alimento. Em pacientes

recebendo 2 g de micofenolato de mofetila (MMF), o tratamento pode ser substituído por 720 mg de micofenolato de sódio duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg).

### **População-alvo geral**

O tratamento com micofenolato de sódio deve ser iniciado e acompanhado por especialistas de transplante apropriadamente qualificados.

O micofenolato de sódio deve ser iniciado em pacientes de-novo dentro de 48 horas após o transplante.

O micofenolato de sódio deve ser administrado sem alimento (vide “Posologia”).

### **Populações especiais**

#### **- Insuficiência renal**

Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes apresentando atraso na função renal pós-operatória (vide “Características farmacológicas”). Pacientes com insuficiência renal grave crônica (taxa de filtração glomerular < 25 mL.min<sup>-1</sup>.1,73m<sup>-2</sup>) devem ser cuidadosamente monitorados.

#### **- Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste na dose é necessário para pacientes submetidos a transplante renal com doença hepática parenquimatosa grave.

#### **- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)**

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Os dados de farmacocinética disponíveis para pacientes pediátricos submetidos a transplante renal são limitados (vide “Características farmacológicas”).

#### **- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)**

Não são requeridos ajustes na dose nesta população de pacientes.

#### **- Tratamento durante episódios de rejeição**

Rejeição de transplante renal não afeta farmacocinética do ácido micofenólico; redução da dosagem ou interrupção de micofenolato de sódio não é necessária.

**Este medicamento NÃO deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

Os seguintes efeitos colaterais compreendem as reações adversas de dois estudos clínicos controlados. Os estudos avaliaram a segurança de micofenolato de sódio e micofenolato de mofetila em 423 pacientes submetidos a transplante renal de novo e em 322 pacientes submetidos a transplante renal em fase de manutenção (randomizados 1:1); a incidência de efeitos adversos foi similar entre os tratamentos em cada população.

As reações adversas mais comuns (≥ 10%) associadas com micofenolato de sódio em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides incluem leucopenia e diarreia.

### **Malignidades**

Pacientes recebendo regimes imunossupressores envolvendo combinação de medicamentos, incluindo MPA, apresentam maior risco de desenvolverem linfomas e outras malignidades, particularmente de pele (vide “Advertências e precauções”). Taxas totais de malignidades observadas em estudos clínicos com micofenolato de sódio são: doença linfoproliferativa ou linfoma desenvolvido em 2 pacientes de novo (0,9%) e em 2 pacientes em manutenção (1,3%) recebendo micofenolato de sódio por até 1 ano; carcinoma cutâneo não-melanoma ocorreu em 0,9% de novo e 1,8% em pacientes em manutenção recebendo micofenolato de sódio por até um ano; outros tipos de malignidades ocorreram em 0,5% de novo e 0,6% em pacientes em manutenção.

### **Infecções oportunistas**

Todos os pacientes receptores de transplante apresentam maior risco de infecções oportunistas; o risco aumentou conforme a carga imunossupressiva total (vide “Advertências e precauções”). As infecções oportunistas mais comuns nos pacientes submetidos a transplante renal de novo, recebendo micofenolato de sódio com outro medicamento imunossupressor em estudos clínicos controlados de pacientes submetidos a transplante renal acompanhados por um ano foram CMV (citomegalovírus), candidíase e herpes simplex. A taxa total de infecções por CMV (sorologia, viremia ou doença) observados em estudos clínicos com micofenolato de sódio foi relatada em 21,6% dos pacientes receptores de transplante renal de novo e em 1,9% dos pacientes submetidos a transplante renal em fase de manutenção.

### Tabela com resumo de reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas (Tabela 4) estão listadas de acordo com a frequência, as mais frequentes primeiro, usando as seguintes categorias:

Muito comum: ( $\geq 1/10$ )

Comum: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Incomum: ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

Raro: ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

Muito raro: ( $< 1/10.000$ )

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão classificadas por ordem decrescente de gravidade.

A Tabela 4 abaixo contém reações adversas possíveis ou prováveis associadas ao micofenolato de sódio relatadas em dois estudos clínicos multicêntricos, fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados: um em pacientes receptores de transplante renal de novo e outro em pacientes de transplante renal em fase de manutenção. A dose administrada de micofenolato de sódio nestes estudos foi de 1.440 mg/dia por 12 meses juntamente com ciclosporina microemulsão e corticosteroides. Os resultados foram compilados de acordo com o sistema de órgãos MedDRA.

**Tabela 4: Reações adversas a medicamentos possivelmente ou provavelmente relacionadas com micofenolato de sódio reportadas em dois estudos pivotais principais de fase III**

| Sistema Corpóreo                                | Incidência  | Reações adversas  |
|---|-------------|---|
| Infecções e infestações                         | Muito Comum | infecções causadas por fungos, bactérias e vírus  |
|   | Comum       | infecções do trato respiratório superior, pneumonia   |
|   | Incomum     | feridas infeccionadas, sepse*, osteomielite*  |
| Neoplasmas malignos e benignos                  | Incomum     | papiloma cutâneo*, carcinoma de células basais*, sarcoma de Kaposi*, distúrbios linfoproliferativos, carcinoma de células escamosas*                  |
| Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático   | Muito Comum | leucopenia  |
|   | Comum       | anemia, trombocitopenia   |
|   | Incomum     | linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatia*  |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição            | Muito Comum | hipocalcemia, hipocalemia, hiperuricemia  |
|   | Comum       | hipercalcemia, hipomagnesemia   |
|   | Incomum     | anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus*, hipercolesterolemia*, hiperfosfatemia   |
| Distúrbios psiquiátricos                        | Comum       | ansiedade   |
|   | Incomum     | percepções delirantes*  |
| Distúrbios do sistema nervoso                   | Comum       | tontura, cefaleia   |
|   | Incomum     | tremor, insônia*  |
| Distúrbios oculares                             | Incomum     | conjuntivite*, visão embaçada*  |
| Distúrbios cardíacos                            | Incomum     | taquicardia, edema pulmonar*  |
| Distúrbios vasculares                           | Muito Comum | hipertensão   |
|   | Comum       | hipotensão, hipertensão agravada  |
| Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal | Comum       | tosse, dispneia, dispneia de esforço  |
|   | Incomum     | doença pulmonar intersticial incluindo fibrose pulmonar fatal, congestão pulmonar*, respiração ofegante*  |
| Distúrbios gastrintestinais                     | Muito Comum | diarreia  |
|   | Comum       | distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, perda de fezes, náusea, vômito                                     |
|   | Incomum     | sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, halitose*, íleo*, esofagite*, úlcera péptica*, subíleo*, hemorragia                                  |
| Distúrbios hepatobiliares                       | Comum       | gastrintestinal, boca seca*, feridas na boca*, obstrução do ducto parotídeo*, doença do refluxo gastresofágico*, hiperplasia da gengiva*, peritonite* |
|   |             | testes de função hepática anormais  |

|   |                  |   |
|---|------------------|---|
| Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo               | Incomum          | alopecia, contusão*, acne   |
| Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético    | Comum<br>Incomum | artralgia, astenia, mialgia<br>dor nas costas, fadiga muscular*.  |
| Distúrbios renais e urinários                           | Comum<br>Incomum | creatinina sanguínea aumentada<br>hematúria*, necrose tubular renal*, constrição uretral                                |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | Comum<br>Incomum | fadiga, edema periférico, pirexia<br>doença tipo influenza, edema nos membros inferiores*,<br>dor, calafrio*, fraqueza* |

\* Evento reportado em apenas um paciente (de 372).

Nota: Pacientes receptores de transplante renal foram tratados diariamente com 1.440 mg de micofenolato de sódio até um ano. Um perfil similar foi observado na população submetida a transplante de novo e em fase de manutenção, entretanto, a incidência tende a ser menor nos pacientes em fase de manutenção.

### Lista de reações adversas da experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir são derivadas de experiência pós-comercialização com micofenolato de sódio através de casos de relatos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente sua frequência, portanto são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classificação de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Distúrbios da pele e do tecido cutâneo:** Rash foi identificado como uma reação adversa de ensaios clínicos pós-aprovação de fiscalização pós-comercialização e relatos espontâneos.

**Distúrbios gerais e alterações no local de administração:** síndrome inflamatória aguda associada a inibidores da síntese de novo de purina.

As seguintes reações adversas adicionais são atribuídas aos derivados do MPA como um efeito da classe:

**Infecções e infestações:** Infecções sérias, algumas vezes com risco de morte, incluindo meningite, endocardite infecciosa, tuberculose e infecção micobacteriana atípica. Nefropatia associada à poliomavírus (NAP), especialmente devido à infecção pelo vírus BK. Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), alguns fatais, (vide “Advertências e precauções”).

**Distúrbios sanguíneos e linfáticos:** Agranulocitose, neutropenia e pancitopenia. Casos de aplasia pura de células vermelhas (APCV) foram reportados em pacientes tratados com derivados do MPA em combinação com outros imunossupressores (vide “Advertências e precauções”).

**Distúrbios gastrintestinais:** Colite, esofagite (incluindo colite e esofagite por CMV), gastrite por CMV, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrintestinal, úlcera gástrica, úlcera duodenal, íleo.

### Pacientes idosos (65 anos de idade ou mais)

Pacientes idosos geralmente podem apresentar maior risco de reações adversas devido à imunossupressão. Pacientes idosos recebendo micofenolato de sódio como parte de um regime imunossupressor combinado, não mostraram ter um risco maior de reações adversas comparado com indivíduos jovens nos estudos clínicos de micofenolato de sódio.

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

## 10. SUPERDOSE

Houve relatos de superdoses deliberada ou acidental com micofenolato de sódio, nas quais nem todos os pacientes apresentaram eventos adversos relacionados.

Nos casos de superdose em que os eventos adversos foram relatados, os eventos se inserem no perfil de segurança conhecido da classe. Assim uma superdose de micofenolato de sódio poderia resultar na supressão excessiva do sistema imunológico e pode aumentar a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse. Se ocorrerem discrasias sanguíneas (por exemplo, neutropenia com contagem absoluta de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^3$  / micro L ou anemia) pode ser adequado interromper ou descontinuar micofenolato de sódio (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Embora a diálise possa ser utilizada para remover o metabólito inativo MPAG, este procedimento não remove quantidades clinicamente significantes da parte ativa de MPA. Isto se deve em grande parte à alta ligação do MPA a proteínas plasmáticas, 97%. Por interferir com a circulação entero-hepática de MPA, sequestrantes do ácido biliar, como colestiramina, podem reduzir a exposição sistêmica ao MPA.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS-1.0235.1131

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901  
CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**  
Manaus/AM

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/08/2021.**

**bula-prof-061441-EMS-180821**

**Histórico de alteração para a bula**

| Dados da submissão eletrônica |                |  | Dados da petição/notificação que altera bula |                |   |                   | Dados das alterações de bulas  |                   |   |
|-------------------------------|----------------|--|--|----------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
| Data do expediente            | Nº. expediente | Assunto  | Data do expediente                           | Nº. expediente | Assunto   | Data da aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VP S) | Apresentações relacionadas  |
| 10/03/2016                    | 1346669/16-1   | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 10/03/2016                                   | 1346669/16-1   | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12  | 10/03/2016        | SUBMISSÃO ELETRÔNICA APENAS PARADISPONIBILIZAÇÃO DO TEXTO DE BULA NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA. | VP/VP S           | Comprimidos revestidos de liberação retardada de 180mg e 360 mg: embalagem com 20, 50, 100*, 120* ou 150*<br>* Embalagem Hospitalar |
| 24/05/2016                    | 1801812/16-2   | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/05/2016                                   | N/A            | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                                      | 23/05/2016        | DIZERES LEGAIS   | VP/VP S           | Comprimidos revestidos de liberação retardada de 180mg e 360 mg: embalagem com 20, 50, 100*, 120* ou 150*<br>* Embalagem Hospitalar |
| 21/01/2021                    | -0274498/21-8  | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/12/2019                                   | 3546486/19-1   | 11034 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada | 21/12/2020        | DIZERES LEGAIS   | VP/VP S           | Comprimidos revestidos de liberação retardada de 180mg: embalagem com 20, 50, 100*, 120* ou 150*<br>* Embalagem Hospitalar          |
| 21/07/2021                    | 2840741/21-1   | 10452 - GENÉRICO - Notificação de  | NA   | NA             | NA  | NA                | 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  | VP                | Comprimidos revestidos de liberação retardada de 180mg:   |

|   |   |  |     |     |     |     |  |               |  |
|---|---|--|-----|-----|-----|-----|--|---------------|--|
|   |   | Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                                     |     |     |     |     | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  |               | embalagem com 20, 50, 100*, 120* ou 150*<br>* Embalagem Hospitalar   |
|   |   |  |     |     |     |     | 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  | VPS           |  |
| - | - | (10452) – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br><br>VPS | Comprimido revestido de liberação retardada de 180 mg e 360 mg. Embalagem contendo 20, 50, 100*, 120* ou 150* unidades.<br>*Embalagem hospitalar |