

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetil Teva 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

Cápsula (cápsula).

O corpo da cápsula é cor de caramelo opaco gravada com “250” axialmente a tinta preta.

A cabeça da cápsula é azul clara opaca gravada com “M” axialmente a tinta preta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Micofenolato de mofetil Teva é indicado em associação com ciclosporina e corticosteroides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes 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

##### *Utilização no transplante renal*

##### Adultos

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).

##### População pediátrica com idade entre os 2 e os 18 anos

A dose recomendada de micofenolato de mofetil é de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes por dia, por via oral (até um máximo de 2 g diários). As cápsulas só deverão ser prescritas a doentes com uma superfície corporal de pelo menos 1,25 m<sup>2</sup>. Doentes com uma superfície corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> 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 superfície corporal superior a 1,5 m<sup>2</sup> podem ser submetidos a tratamento com micofenolato de mofetil em cápsulas 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 gravidade da reação.

##### População pediátrica < 2 anos

Existem dados limitados de segurança e eficácia obtidos em crianças com idade inferior a 2 anos. Estes são insuficientes para estabelecer recomendações posológicas, pelo que não se recomenda a utilização neste grupo etário.

#### *Utilização no transplante cardíaco*

##### Adultos

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).

##### População pediátrica

Não existem dados disponíveis referentes a doentes pediátricos com transplante cardíaco.

#### *Utilização no transplante hepático*

##### Adultos

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

##### População pediátrica

Não existem dados disponíveis relativamente a doentes pediátricos com transplante hepático.

#### *Utilização em populações especiais*

##### Idosos

A dose recomendada de 1 g, 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 m<sup>2</sup>), 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

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 com Micofenolato de mofetil Teva. 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 consideração antes do manuseamento ou da administração do 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**

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

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).

O tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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).

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).

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

Foram notificados casos de aplasia eritrocítica 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 Teva, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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 Teva devem ser instruídos a notificarem imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de insuficiência da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva, 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 normas orientadoras 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. Micofenolato de mofetil Teva deve ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

Micofenolato de mofetil Teva 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 e a eficácia do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5). 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).

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

O risco-benefício do micofenolato de mofetil em associação com o sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

### Populações especiais

Os doentes idosos podem apresentar um risco aumentado de acontecimentos adversos, 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, Micofenolato de mofetil Teva é contraindicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. Os doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ter conhecimento 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. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato 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 iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminarem a terapêutica com Micofenolato de mofetil Teva, 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. Os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) 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 AMF) foram mínimas (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 os antiácidos, tais como hidróxidos de magnésio e de alumínio, os (IBPs), incluindo lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com o micofenolato mofetil. Ao comparar as taxas de rejeição de transplante ou as taxas de perda de enxertos entre os doentes de micofenolato mofetil que tomam (IBPs) VS. Os doentes de micofenolato mofetil que não tomam (IBPs), não foram observadas diferenças significativas. Estes dados suportam a extrapolação deste resultado para todos os antiácidos, porque a redução da exposição de micofenolato mofetil quando foi coadministrado com hidróxidos de magnésio e alumínio é consideravelmente menor do que quando o micofenolato 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 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 de micofenolato de mofetil.

#### *Ciclosporina A*

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil. Em contrapartida, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, espera-se um aumento 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 Teva e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de Micofenolato de mofetil Teva (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  $\beta$ -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 Teva na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica apertada 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 Teva 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 Teva 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 de 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 preveem alterações substanciais na farmacocinética do AMF e não é necessário ajuste da dose do micofenolato de mofetil. Em doentes com compromisso renal nos quais Micofenolato de mofetil Teva 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 Teva em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

#### Sevelâmero

Quando 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 Teva 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 o 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 de micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela administração concomitante 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 [BID] de manhã e à tarde) 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 por micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4).

#### Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de microrganismos 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. 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 com Micofenolato de mofetil Teva, 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

Micofenolato de mofetil Teva é 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 com Micofenolato de mofetil Teva, 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 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 o 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 o micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em crianças de doentes expostas ao micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossuppressores durante a gravidez. 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 traqueo-esofágicas (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

Estudos demonstraram que o micofenolato de mofetil é excretado no leite de ratos lactantes. Desconhece-se se esta substância é excretada no leite humano. Devido ao potencial para ocorrência de reações adversas graves com micofenolato de mofetil em lactentes, o Micofenolato de mofetil Teva é contraindicado em mulheres 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 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 2-3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3-2 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 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 uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O micofenolato de mofetil 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 medicamentosas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com a ciclosporina e corticosteroides. Também existe evidência de uma maior frequência de certos tipos de infeções (ver secção 4.4).

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classes de sistemas de órgãos MedDRA, assim como as suas frequências. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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**

<b>Reação Adversa</b> <b>Classes de sistemas</b> <b>de órgãos</b> <b>(MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
<b>Infeções e infestações</b>			
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
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</b>			
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Cancro da pele	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
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
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
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
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
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
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
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
<b>Cardiopatias</b>			

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Vasculopatias</b>			
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
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
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
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
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
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
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
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
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
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
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
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 <i>de novo</i> de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Tumores malignos*

Os doentes em tratamento com imunossuppressores 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 um risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e por 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 o 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 cândida mucocutânea, viremia/síndrome citomegalovírus (CMV) e Herpes simplex. A proporção de doentes com viremia/síndrome CMV foi de 13,5%.

Foram notificados casos de vírus BK associados a nefropatia, assim como casos de vírus JC associados a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com imunossuppressores, incluindo o 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 dos doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplástica e insuficiência da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritrocítica 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 referência. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vômitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com o 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 abortos espontâneos 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 de mofetil 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 referência 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 pró-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 frequência das reações adversas ocorridas num ensaio clínico em que se recrutaram 92 doentes pediátricos, com idade entre os 2 e 18 anos, que receberam 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato de mofetil duas vezes por dia, por via oral, foram similares, de um modo geral, aos que foram observados em doentes adultos tratados com 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia. Contudo, os acontecimentos adversos, relacionados com o tratamento e mencionados em seguida, foram mais frequentes na população pediátrica, particularmente em crianças com idade inferior a 6 anos, do que nos adultos: diarreia, septicémia, leucopenia, anemia e infeção.

### *Idosos*

Os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) podem apresentar, de uma forma geral, um risco aumentado de ocorrência de reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com Micofenolato de mofetil Teva, como parte de um regime imunossupressor combinado, podem apresentar um risco aumentado de 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **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 infeções e a supressão da medula óssea (ver secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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 sequestrantes dos ácidos biliares como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação enterohepática do fármaco (ver secção 5.2).

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes imunossuppressores, código ATC: L04AA06

##### Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (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 muito 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-sistémica completa no metabolito ativo AMF. Como foi demonstrado pela supressão da rejeição aguda após o transplante renal, a atividade imunossupressora de micofenolato de mofetil correlaciona-se com a concentração de AMF. A biodisponibilidade média do micofenolato de mofetil oral, baseada na AUC do AMF, foi de 94% relativamente ao micofenolato de mofetil intravenoso. 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

Em 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 40% da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática. Em concentrações clínicas 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 cerca de 30% inferiores e  $C_{max}$  cerca de 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 (AcMPAG). O AcMPAG 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 sequestrantes 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 quando 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 de AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>0-12 h</sub> média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC<sub>0-12 h</sub> 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 de Micofenolato de mofetil Teva.

### *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*

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em 49 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 2 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m<sup>2</sup> 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. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

### *Idosos*

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes geriátricos (≥ 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 da hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (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<sub>max</sub>) observada em doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de

2 g/dia e 1,3-2 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<sup>1</sup>/dia<sup>-1</sup> (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 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).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Amido pré-gelificado (milho)  
Povidona K-30  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

#### Composição da cápsula

##### *Cabeça*

Indigotina (E132)  
Dióxido de titânio (E171)  
Gelatina

##### *Corpo*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Gelatina

Tinta preta contém: shellac, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol e hidróxido de potássio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisteres de PVC/PVdC transparente - alumínio em embalagens de 100 ou 300 ou 100 x 1 cápsulas por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)  
EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 cápsulas)

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

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2008  
Data da primeira renovação: 19 de novembro de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

Micofenolato de mofetil Teva 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 (comprimido).

Comprimido revestido por película, oval, lilás claro gravado com “M500” de um lado e liso do outro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Micofenolato de mofetil Teva é indicado em associação com ciclosporina e corticosteroides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes 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

##### *Utilização no transplante renal*

##### Adultos

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).

##### População pediátrica com idade entre os 2 e os 18 anos

A dose recomendada de micofenolato de mofetil é de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes por dia, por via oral (até um máximo de 2 g diários). Os comprimidos só deverão ser prescritos a doentes com uma superfície corporal de pelo menos 1,5 m<sup>2</sup> 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 gravidade da reação.

##### População pediátrica < 2 anos

Existem dados limitados de segurança e eficácia obtidos em crianças com idade inferior a 2 anos. Estes são insuficientes para estabelecer recomendações posológicas, pelo que não se recomenda a utilização neste grupo etário.

##### *Utilização no transplante cardíaco*

## Adultos

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).

## População pediátrica

Não existem dados disponíveis referentes a doentes pediátricos com transplante cardíaco.

## *Utilização no transplante hepático*

### Adultos

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

### População pediátrica

Não existem dados disponíveis relativamente a doentes pediátricos com transplante hepático.

## *Utilização em populações especiais*

### Idosos

A dose recomendada de 1 g, 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  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 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

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 com Micofenolato de mofetil Teva. 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 consideração antes do manuseamento ou da administração do medicamento*  
Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, os comprimidos não deverão ser esmagados.

### **4.3 Contraindicações**

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

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser administrado a mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.6).

O tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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).

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado na gravidez exceto se não existir tratamento alternativo adequado para a prevenção da rejeição do transplante (ver secção 4.6).

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

Foram notificados casos de aplasia eritrocítica 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 Teva, a AEP pode terminar. Em doentes com transplante, as alterações ao tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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 Teva devem ser instruídos a notificarem imediatamente quaisquer indícios de infeção, aparecimento espontâneo de equimoses (nódoas negras), hemorragias ou qualquer outra manifestação de insuficiência da medula óssea.

Os doentes devem ser advertidos de que, durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva, 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 normas orientadoras 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, Micofenolato de mofetil Teva deve ser administrado com precaução em doentes com patologia ativa e grave do aparelho digestivo.

Micofenolato de mofetil Teva 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 e a eficácia do micofenolato de mofetil (ver também secção 4.5). 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).

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

O risco-benefício do micofenolato de mofetil em associação com o sirolímus não foi ainda estabelecida (ver também secção 4.5).

### Populações especiais

Os doentes idosos podem apresentar um risco aumentado de acontecimentos adversos, 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, Micofenolato de mofetil Teva é contra-indicado na gravidez exceto se não existirem tratamentos alternativos adequados para prevenir a rejeição do transplante. Os doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ter conhecimento 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. Os médicos devem assegurar que as mulheres em tratamento com micofenolato 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 iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante seis semanas após terminarem a terapêutica com Micofenolato de mofetil Teva, 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. Os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou durante os 90 dias após a descontinuação do micofenolato.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, 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 AMF) foram mínimas (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 com hidróxido de magnésio e de alumínio

A absorção do micofenolato de mofetil foi diminuída quando este foi administrado com antiácidos.

#### 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 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 de micofenolato de mofetil.

#### *Ciclosporina A*

A farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada pelo micofenolato de mofetil. Em contrapartida, se o tratamento concomitante com CsA for interrompido, espera-se um aumento 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 Teva e CsA, em comparação com doentes tratados com sirolímus ou belatacept e doses semelhantes de Micofenolato de mofetil Teva (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  $\beta$ -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 sistêmica 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 Teva na ausência de evidência clínica de disfunção do enxerto. No entanto, deve ser efetuada uma monitorização clínica apertada 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 Teva 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 Teva 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 de 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 preveem alterações substanciais na farmacocinética do AMF e não é necessário ajuste da dose do Micofenolato de mofetil Teva. Em doentes com compromisso renal nos quais 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.

### 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 Teva em concordância, de modo a manter a eficácia clínica quando a rifampicina é administrada concomitantemente.

### Sevelâmero

Quando 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 Teva 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 o 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 de micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela administração concomitante 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 [BID] de manhã e à tarde) 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 por micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4).

### Vacinas vivas

Não devem ser administradas vacinas obtidas a partir de microrganismos 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. 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 com Micofenolato de mofetil Teva, 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

Micofenolato de mofetil Teva é 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 com Micofenolato de mofetil Teva, 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 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 o 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 o micofenolato de mofetil).

Foram observadas malformações congénitas após a comercialização, incluindo notificações de malformações múltiplas, em crianças de doentes expostas ao micofenolato de mofetil em combinação com outros imunossuppressores durante a gravidez. 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 traqueo-esofágicas (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 coróideu congénito;

- Agenesia do septo pelúcido;
- Agenesia do nervo olfativo.

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

#### Amamentação

Estudos demonstraram que o micofenolato de mofetil é excretado no leite de ratos lactantes. Desconhece-se se esta substância é excretada no leite humano. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves com micofenolato de mofetil em lactentes, o Micofenolato de mofetil Teva é contraindicado em mulheres 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 teratogénico. Não se sabe se o AMF está presente no sémén. 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 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 2-3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3-2 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 uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O micofenolato de mofetil 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 medicamentosas mais frequentes e/ou graves associadas à administração de micofenolato de mofetil em associação com a ciclosporina e corticosteroides. Também existe evidência de uma maior frequência de certos tipos de infecções (ver secção 4.4).

### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1, por classes de sistemas de órgãos MedDRA, assim como as suas frequências. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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**

<b>Reação Adversa</b> <b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
<b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	Frequência	Frequência	Frequência
<b>Infeções e infestações</b>			
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
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</b>			
Neoplasia benigna da pele	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença linfoproliferativa	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Neoplasia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Cancro da pele	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
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

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercalemia	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
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
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
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
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
<b>Cardiopatias</b>			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Vasculopatias</b>			
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
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
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
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
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
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
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Muito raras	Muito raras
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes

<b>Reação Adversa Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
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
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hemátúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
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 <i>de novo</i> de purina	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Tumores malignos*

Os doentes em tratamento com imunossuppressores 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 um risco aumentado de vir a desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas (algumas das quais potencialmente fatais), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e por 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 cândida mucocutânea, viremia/síndrome CMV e Herpes simplex. A proporção de doentes com viremia/síndrome citomegalovírus (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 o 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 dos doentes que estejam a tomar micofenolato de mofetil (ver secção 4.4). Foram notificados casos de anemia aplástica e insuficiência da medula óssea em doentes tratados com micofenolato de mofetil, alguns dos quais fatais.

Foram notificados casos de aplasia eritrocítica 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 referência. No entanto, as reações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia, náuseas e vômitos. A análise endoscópica de doentes com diarreia relacionada com o micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

### *Hipersensibilidade*

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

### *Gravidez, puerpério e condições perinatais*

Foram notificados casos de abortos espontâneos 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 de mofetil 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 referência 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 pró-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 frequência das reações adversas ocorridas num ensaio clínico em que se recrutaram 92 doentes pediátricos, com idade entre os 2 e 18 anos, que receberam 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato de mofetil duas vezes por dia, por via oral, foram similares, de um modo geral, aos que foram observados em doentes adultos tratados com 1 g de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia. Contudo, os acontecimentos adversos, relacionados com o tratamento e mencionados em seguida, foram mais frequentes na população pediátrica, particularmente em crianças com idade inferior a 6 anos, do que nos adultos: diarreia, septicémia, leucopenia, anemia e infeção.

#### *Idosos*

Os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) podem apresentar, de uma forma geral, um risco aumentado de ocorrência de reações adversas devidas à imunossupressão. Os doentes idosos em tratamento com Micofenolato de mofetil Teva, como parte de um regime imunossupressor combinado, podem apresentar um risco aumentado de 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **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 infeções e a supressão da medula óssea (ver

secção 4.4). Caso se desenvolva neutropenia, o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva 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 sequestrantes dos ácidos biliares como a colestiramina, podem remover o AMF através da diminuição da recirculação enterohepática do fármaco (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes imunossuppressores, código ATC: L04AA06

#### Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetil é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (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 muito 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-sistémica completa no metabolito ativo AMF. Como foi demonstrado pela supressão da rejeição aguda após o transplante renal, a atividade imunossupressora de micofenolato de mofetil correlaciona-se com a concentração de AMF. A biodisponibilidade média do micofenolato de mofetil oral, baseada na AUC do AMF, foi de 94% relativamente ao micofenolato de mofetil intravenoso. 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

Em 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 40% da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática.

Em concentrações clínicas 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 cerca de 30% inferiores e  $C_{max}$  cerca de 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 (AcMPAG). O AcMPAG 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 sequestrantes 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 quando 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 de AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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  $AUC_{0-12\text{ h}}$  média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A  $AUC_{0-12\text{ h}}$  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 de Micofenolato de mofetil Teva.

#### *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*

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em 49 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 2 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m<sup>2</sup> 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. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

#### *Idosos*

A farmacocinética do micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada nos doentes geriátricos ( $\geq 65$  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 da hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (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  $C_{\text{max}}$ ) observada em doentes com transplante renal, com a dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3-2 vezes a exposição sistémica ( $AUC$  ou  $C_{\text{max}}$ ) 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<sup>-1</sup>/dia<sup>-1</sup> (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 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 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 sistêmica 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 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 efeitos adversos observados nos ensaios clínicos humanos, que agora fornecem dados de maior relevância relativos à população de doentes (ver secção 4.8).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo dos comprimidos revestidos por película

Celulose microcristalina  
Povidona K-30  
Estearato de magnésio  
Croscarmelose sódica

#### Revestimento dos comprimidos

Hipromelose (HPMC 2910)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (PEG 400)  
Talco  
Laca de alumínio de indigotina (E132)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisteres transparentes de PVC/PVdC – alumínio em embalagens de 50 ou 150 ou 50 x 1 comprimidos por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2008  
Data da primeira renovação: 19 de novembro de 2012

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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 EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

- **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, modalidades 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 Micofenolato de mofetil Teva, os requisitos de contraceção tanto para os doentes homens e mulheres e o que fazer no caso de ocorrer gravidez durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva.

O titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o Micofenolato de mofetil Teva se encontra comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem Micofenolato de mofetil Teva 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. Além disso, os homens não devem doar sémen durante a terapêutica ou pelo menos durante 90 dias após a descontinuação do micofenolato.

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 o micofenolato de mofetil mas para contactarem 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.

Adicionalmente, um questionário de gravidez de seguimento deverá ser acordado com as Autoridades Competentes Nacionais, incluindo detalhes de exposição durante a gravidez, tempos e dosagens, duração da terapêutica antes e durante a gravidez, fármacos em associação, riscos teratogénicos conhecidos e detalhes completos de malformações congénitas.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

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

Micofenolato de mofetil Teva 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  
100 x 1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo 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**

As cápsulas de Micofenolato de mofetil Teva 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**

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

Todo o medicamento não utilizado e material utilizado devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)  
EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Micofenolato de mofetil Teva 250 mg cápsulas

**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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**LÂMINA DO BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Micofenolato de mofetil Teva 250 mg Cápsulas  
micofenolato de mofetil.

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

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

Micofenolato de mofetil Teva 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  
150 comprimidos  
50 x 1 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo 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**

Os comprimidos revestidos por película de Micofenolato de mofetil Teva devem ser manuseados com cuidado.  
Não esmague os comprimidos.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

Todo o medicamento não utilizado e material utilizado devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Micofenolato de mofetil Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

**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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**LÂMINA DO BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Micofenolato de mofetil Teva 500 mg comprimidos revestidos por película  
micofenolato de mofetil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Micofenolato de mofetil Teva 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Micofenolato de mofetil Teva e para que é utilizado**

Micofenolato de mofetil Teva é um medicamento que é utilizado para suprimir a atividade imunológica.

A substância ativa utilizada neste medicamento chama-se micofenolato de mofetil.

Micofenolato de mofetil Teva é usado para prevenir que o seu organismo rejeite o rim, coração ou fígado transplantado. Micofenolato de mofetil Teva é usado em conjunto com outros medicamentos com função semelhante (isto é ciclosporina e corticosteroides).

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Micofenolato de mofetil Teva**

##### **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, contraceção e amamentação”.

##### **Não tome Micofenolato de mofetil Teva,**

- 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 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 farmacêutico antes de tomar Micofenolato de mofetil Teva.

### **Advertências e precauções**

Fale imediatamente com o seu médico antes de começar o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva:

- 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 detetar qualquer evidência de infeção (ex. febre, dor de garganta), aparecimento inesperado de nódos negros e/ ou hemorragia.
- se tem ou já alguma vez teve algum problema com o seu aparelho digestivo, ex. úlcera no estômago.
- se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar Micofenolato de mofetil Teva.
- se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Micofenolato de mofetil Teva reduz os mecanismos de defesa do seu organismo. Por este motivo, existe um risco maior de cancro da pele. Assim, deverá limitar a sua exposição ao sol e às radiações ultravioletas (UV), vestindo roupa adequada que o proteja e aplicando um protetor solar com elevado índice de proteção.

Não pode doar sangue durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sémen durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva e pelo menos durante os 90 dias após parar o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Micofenolato de mofetil Teva é utilizado em crianças e adolescentes (entre os 2 e os 18 anos de idade) para prevenir a rejeição do organismo de um rim transplantado.

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (dos 2 aos 18 anos de idade) para transplante do coração ou fígado.

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado de forma alguma em crianças com idade inferior a 2 anos porque não podem ser feitas recomendações de dose devido aos dados limitados de eficácia e segurança para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Micofenolato de mofetil Teva**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se responder sim a qualquer uma das seguintes questões, fale com o seu médico antes de começar a tomar Micofenolato de mofetil Teva:

- Sem que o seu médico saiba, está a tomar algum medicamento contendo:
  - azatioprina ou outro agente imunossupressor (que às vezes é dado aos doentes após a operação de transplante),
  - colestiramina (utilizada para tratar doentes com níveis sanguíneos de colesterol elevados),
  - rifampicina (antibiótico),
  - antiácidos ou inibidores da bomba de prótons (usados para problemas de acidez no seu estômago, tais como a indigestão),
  - fixadores de fósforo (utilizados em doentes com insuficiência renal crónica para diminuir a absorção de fosfato),
  - antibióticos (utilizados para tratar infeções bacterianas),

- isavuconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas),
- telmisartan (utilizado para tratar a pressão arterial elevada),
- ou quaisquer outros medicamentos (incluindo medicamentos que pode comprar sem receita médica)?
- Precisa de ser vacinado (com vacinas vivas)? O seu médico deverá aconselhar qual a mais indicada para si.

## **Gravidez, contraceção e aleitamento**

### **Contraceção em mulheres a tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Caso seja uma mulher que possa engravidar tem de utilizar um método de contraceção eficaz com Micofenolato de mofetil Teva. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar Micofenolato de mofetil Teva.
- Durante todo o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva.
- Durante 6 semanas após ter terminado de tomar Micofenolato de mofetil Teva.

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:

- Se estiver na pós-menopausa, ou seja, se tiver, pelo menos, 50 anos de idade e a sua última menstruação tiver ocorrido há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar).
- Se as suas trompas de Falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral).
- Se 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: genotipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina.
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

### **Contraceção em homens a tomar Micofenolato de mofetil Teva**

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 Micofenolato de mofetil Teva.

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 Micofenolato de mofetil Teva até ver o seu médico.

### *Gravidez*

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50%) e de defeitos congênitos graves (23-27%) no bebê em gestação. Os defeitos congênitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esôfago (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 bebê 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 Micofenolato de mofetil Teva se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Micofenolato de mofetil Teva tem uma influência moderada na capacidade para conduzir veículos ou utilizar 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.

### **Micofenolato de mofetil Teva contém sódio**

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

## **3. Como tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu tratamento foi iniciado e está ser monitorizado por um médico especialista em transplantes.

O modo habitual de tomar Micofenolato de mofetil Teva é o seguinte:

### **Transplante renal**

#### Adultos

A primeira dose será administrada nas primeiras 72 horas após a operação de transplante. A dose diária recomendada é de 8 cápsulas (2 g de substância ativa), ingeridas em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 4 cápsulas de manhã, e depois, 4 cápsulas à noite.

#### Crianças e adolescentes (entre os 2 e os 18 anos de idade)

A dose a administrar irá variar com o tamanho do seu filho. O médico decidirá qual a dose mais apropriada com base na área de superfície corporal (peso e altura). A dose recomendada é de 600 mg/m<sup>2</sup>, ingerida duas vezes por dia.

### **Transplante cardíaco**

#### Adultos

A primeira dose será administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante. A dose diária recomendada é de 12 cápsulas (3 g de substância ativa), ingeridas em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 6 cápsulas de manhã, e depois, 6 cápsulas à noite.

#### Crianças

Não existe informação sobre a utilização de Micofenolato de mofetil Teva em crianças com um transplante cardíaco.

### **Transplante hepático**

#### Adultos

A primeira dose oral de Micofenolato de mofetil Teva ser-lhe-á administrada quatro dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir o medicamento. A dose diária recomendada é de 12 cápsulas (3 g de substância ativa) ingeridas em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 6 cápsulas de manhã, e depois, 6 cápsulas à noite.

#### Crianças

Não existe informação sobre a utilização de Micofenolato de mofetil Teva em crianças com um transplante hepático.

### **Modo e via de administração**

Engula as cápsulas inteiras com um copo de água. Pode tomar com ou sem alimentos. Não parta nem esmague as cápsulas e não tome uma cápsula que esteja partida, aberta ou fendida. Evite o contacto com o pó derramado de uma cápsula danificada. Se uma cápsula se abrir acidentalmente, lave com água e sabão as áreas da sua pele onde o pó possa ter tocado. Se algum pó da cápsula lhe entrar para os olhos ou boca, lave abundantemente com água fria.

O tratamento irá prosseguir enquanto precisar da imunossupressão para impedir a rejeição do órgão transplantado.

### **Se tomar mais Micofenolato de mofetil Teva do que deveria**

É importante não tomar demasiadas cápsulas. Se tomou mais cápsulas do que as recomendadas ou se alguém, acidentalmente, tomou o seu medicamento, procure imediatamente um médico ou dirija-se a um hospital.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Se em qualquer altura 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 Micofenolato de mofetil Teva**

Não pare de tomar Micofenolato de mofetil Teva só porque se sente melhor. É importante tomar o medicamento de acordo com as recomendações do seu médico. Suspender o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado. Não deixe de tomar o seu medicamento exceto se tiver indicações do seu médico em contrário.

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 qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- se tiver sinais de infeção, como febre ou dores de garganta
- se tiver nódoas negras ou hemorragias inesperadas

- se tiver uma erupção na pele, inchaço da face, lábios, língua ou garganta com dificuldade em respirar - pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como, por exemplo, anafilaxia, angioedema).
- se tiver fezes negras ou com sangue ou se vomitar sangue ou partículas escuras que se parecem com borras de café. Estes podem ser sinais de hemorragia no estômago ou nos intestinos.

A frequência de determinados efeitos indesejáveis depende do órgão transplantado, ou seja, alguns efeitos indesejáveis podem ocorrer mais ou menos dependendo de este medicamento estar a ser tomado para evitar que o seu organismo rejeite um coração transplantado ou um rim transplantado. Por uma questão de clareza, cada efeito indesejável é sempre listado com a sua frequência mais elevada.

### **Outros efeitos indesejáveis**

*Muito frequentes (podem afetar mais do que uma em 10 pessoas)*

- infeções bacterianas, víricas e/ou fúngicas
- infeção grave que pode afetar todo o corpo
- diminuição do número de glóbulos brancos, plaquetas ou glóbulos vermelhos, a qual pode resultar num risco aumentado de infeções, hematomas, hemorragias, falta de ar e fraqueza.
- hemorragia por baixo da pele
- aumento do número de glóbulos brancos
- demasiado ácido no sangue
- nível elevado de colesterol e/ou lípidos no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- nível elevado de potássio no sangue; níveis baixos de potássio, magnésio, cálcio e/ou fosfato no sangue
- nível elevado de ácido úrico no sangue, gota
- sensação de agitação, pensamentos, perceção e níveis de consciência anómalos, depressão, sensação de ansiedade, dificuldade em dormir
- aumento da tensão dos músculos, tremor, sonolência, sensação de tonturas, dores de cabeça, formigueiros, sensação de picadas ou dormência
- batimento mais rápido do coração
- tensão arterial baixa/alta dilatação dos vasos sanguíneos.
- acumulação de líquido nos pulmões, falta de ar, tosse
- barriga inchada
- vómitos, dor de estômago, diarreia, sensação de enjoo
- prisão de ventre, indigestão, gases (flatulência)
- diminuição do apetite
- alterações nos diferentes parâmetros de laboratório
- inflamação do fígado, amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos
- crescimento da pele, erupção na pele, acne
- fraqueza muscular
- dor nas articulações
- problemas de rins
- sangue na urina
- febre, sensação de frio, dor, sensação de fraqueza e debilidade
- retenção de líquidos no corpo
- parte de um órgão ou tecido interno que passa por um ponto fraco nos músculos abdominais, formando uma protuberância
- dor muscular, de pescoço e dor nas costas

*Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)*



- cancro da pele, ou crescimento da pele não canceroso
- crescimento de tecido anormal e excessivo
- diminuição no número de todas as células do sangue
- aumento benigno do volume dos nódulos linfáticos, alterações inflamatórias da pele (pseudolinfoma)
- diminuição do peso
- modo anormal de pensar
- convulsões
- distorção do sentido do paladar
- coágulo de sangue que se forma numa veia
- inflamação do tecido que reveste a parede interna do abdómen e que cobre a maior parte dos órgãos abdominais
- bloqueio dos intestinos
- inflamação do cólon que causa dor abdominal ou diarreia (por vezes causada pelo citomegalovírus), úlcera da boca e/ou estômago e/ou duodeno, inflamação do estômago, esófago e/ou boca e lábios
- arrotos
- queda de cabelo
- sensação de mal-estar
- crescimento do tecido das gengivas
- inflamação do pâncreas, que causa uma dor intensa no abdómen e nas costas.

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

- infeções por protozoários
- proliferação do tecido linfático, incluindo tumores malignos.
- produção insuficiente de glóbulos vermelhos
- doenças graves da medula óssea
- acumulação de fluido linfático no corpo
- 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 (cicatrizes no pulmão). Fale com o seu médico se tiver uma tosse persistente ou dificuldade em respirar.
- diminuição da quantidade de anticorpos no sangue
- diminuição importante do número de certos glóbulos brancos (possíveis sintomas são febre, dor de garganta, infeções frequentes) (agranulocitose)

*Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)*

- alterações da parede interna do intestino delgado (atrofia das vilosidades intestinais)
- inflamação grave da membrana que cobre o cérebro e a medula espinal
- inflamação grave do coração e das suas válvulas
- infeções bacterianas que resultam geralmente de uma doença pulmonar grave (tuberculose, infeção micobacteriana atípica)
- doença grave dos rins (nefropatia associada ao vírus BK)
- doença grave do sistema nervoso central (leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC)
- diminuição do número de certos glóbulos brancos (neutropenia)
- alteração da forma de certos glóbulos brancos

Não pare de tomar o seu medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

### **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

através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Micofenolato de mofetil Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Micofenolato de mofetil Teva

- A substância ativa é micofenolato de mofetil. Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.
- Os outros componentes são:
  - Conteúdo da cápsula
  - Amido de milho pré-gelificado
  - Povidona K-30
  - Croscarmelose sódica
  - Estearato de magnésio
  - Composição da cápsula
  - Cabeça*
  - Indigotina (E132)
  - Dióxido de titânio (E171)
  - Gelatina
  - Corpo*
  - Óxido de ferro vermelho (E172)
  - Óxido de ferro amarelo (E172)
  - Dióxido de titânio (E171)
  - Gelatina
  - Tinta preta contém: shellac, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol e hidróxido de potássio.

### Qual o aspeto de Micofenolato de mofetil Teva e conteúdo da embalagem

Cápsulas

Corpo: cor de caramelo opaco, gravado com “250” axialmente a tinta preta.

Cabeça: azul claro opaca gravada com “M” axialmente a tinta preta.

Micofenolato de mofetil Teva está disponível em embalagens com blisteres de PVC/PVdC- alumínio com 100 ou 300 ou 100 x 1 cápsulas por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

### **Fabricantes**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

#### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

#### **Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

#### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

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

### Micofenolato de mofetil Teva 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Micofenolato de mofetil Teva e para que é utilizado**

Micofenolato de mofetil Teva é um medicamento que é utilizado para suprimir a atividade imunológica.

A substância ativa utilizada neste medicamento chama-se micofenolato de mofetil.

Micofenolato de mofetil Teva é usado para prevenir que o seu organismo rejeite o rim, coração ou fígado transplantado. Micofenolato de mofetil Teva é usado em conjunto com outros medicamentos com função semelhante (isto é ciclosporina e corticosteroides).

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Micofenolato de mofetil Teva**

##### **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, contraceção e amamentação”.

##### **Não tome Micofenolato de mofetil Teva,**

- 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 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 farmacêutico antes de tomar Micofenolato de mofetil Teva.

### **Advertências e precauções**

Fale imediatamente com o seu médico antes de começar o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva:

- 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 detetar qualquer evidência de infeção (ex. febre, dor de garganta), aparecimento inesperado de nódos negros e/ ou hemorragia.
- se tem ou já alguma vez teve algum problema com o seu aparelho digestivo, ex. úlcera no estômago.
- se planeia engravidar ou se engravidar enquanto estiver a tomar ou o seu parceiro estiver a tomar Micofenolato de mofetil Teva.
- se tiver uma deficiência enzimática hereditária como as síndromes de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.

Micofenolato de mofetil Teva reduz os mecanismos de defesa do seu organismo. Por este motivo, existe um risco maior de cancro da pele. Assim, deverá limitar a sua exposição ao sol e às radiações ultravioletas (UV), vestindo roupa adequada que o proteja e aplicando um protetor solar com elevado índice de proteção.

Não pode doar sangue durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva e pelo menos durante as 6 semanas após parar o tratamento. Os homens não podem doar sémen durante o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva e pelo menos durante os 90 dias após parar o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Micofenolato de mofetil Teva é utilizado em crianças e adolescentes (dos 2 aos 18 anos de idade) para prevenir a rejeição do organismo de um rim transplantado.

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (dos 2 aos 18 anos de idade) para transplante do coração ou fígado.

Micofenolato de mofetil Teva não deve ser utilizado de forma alguma em crianças com idade inferior a 2 anos porque não podem ser feitas recomendações de dose devido aos dados limitados de eficácia e segurança para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Micofenolato de mofetil Teva**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se responder sim a qualquer uma das seguintes questões, fale com o seu médico antes de começar a tomar Micofenolato de mofetil Teva:

- Sem que o seu médico saiba, está a tomar algum medicamento contendo:
  - azatioprina ou outro agente imunossupressor (que às vezes é dado aos doentes após a operação de transplante),
  - colestiramina (utilizada para tratar doentes com níveis sanguíneos de colesterol elevados),
  - rifampicina (antibiótico),
  - antiácidos,
  - fixadores de fósforo (utilizados em doentes com insuficiência renal crónica para diminuir a absorção de fosfato),
  - antibióticos (utilizados para tratar infeções bacterianas),
  - isavuconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas),
  - telmisartan (utilizado para tratar a pressão arterial elevada),

- ou quaisquer outros medicamentos (incluindo medicamentos que pode comprar sem receita médica)?
- Necessita de ser vacinado (com vacinas vivas)? O seu médico deverá aconselhar qual a mais indicada para si.

## **Gravidez, contraceção e aleitamento**

### **Contraceção em mulheres a tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Caso seja uma mulher que possa engravidar tem de utilizar um método de contraceção eficazes com Micofenolato de mofetil Teva. Isto inclui:

- Antes de começar a tomar Micofenolato de mofetil Teva.
- Durante todo o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva.
- Durante 6 semanas após ter terminado de tomar Micofenolato de mofetil Teva.

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:

- Se estiver na pós-menopausa, ou seja, se tiver, pelo menos, 50 anos de idade e a sua última menstruação tiver ocorrido há mais de um ano (se as suas menstruações tiverem parado porque fez tratamento para o cancro, ainda existe possibilidade de engravidar).
- Se as suas trompas de Falópio e ambos os ovários tiverem sido removidos por cirurgia (salpingooforectomia bilateral).
- Se 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: genotipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina.
- É uma criança ou adolescente que ainda não iniciou a menstruação.

### **Contraceção em homens a tomar Micofenolato de mofetil Teva**

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 Micofenolato de mofetil Teva.

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 Micofenolato de mofetil Teva até ver o seu médico.

*Gravidez*

O micofenolato causa uma frequência muito alta de aborto (50%) e de defeitos congênitos graves (23-27%) no bebê em gestação. Os defeitos congênitos que foram notificados incluem anomalias dos ouvidos, dos olhos, da face (fissura do lábio/palato), do desenvolvimento dos dedos, do coração, esôfago (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 bebê 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 Micofenolato de mofetil Teva se estiver a amamentar. Isto porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Micofenolato de mofetil Teva tem uma influência moderada na capacidade para conduzir veículos ou utilizar 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.

#### **Micofenolato de mofetil Teva contém sódio**

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

### **3. Como tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu tratamento foi iniciado e está ser monitorizado por um médico especialista em transplantes.

O modo habitual de tomar Micofenolato de mofetil Teva é o seguinte:

#### **Transplante renal**

##### Adultos

A primeira dose será administrada nas primeiras 72 horas após a operação de transplante. A dose diária recomendada é de 4 comprimidos (2 g de substância ativa), ingeridos em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 2 comprimidos de manhã, e depois, 2 comprimidos à noite.

##### Crianças e adolescentes (entre os 2 e os 18 anos de idade)

A dose a administrar irá variar com o tamanho do seu filho. O médico decidirá qual a dose mais apropriada com base na área de superfície corporal (peso e altura). A dose recomendada é de 600 mg/m<sup>2</sup>, ingerida duas vezes por dia.

#### **Transplante cardíaco**

##### Adultos

A primeira dose será administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante. A dose diária recomendada é de 6 comprimidos (3 g de substância ativa), ingeridos em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 3 comprimidos de manhã, e depois, 3 comprimidos à noite.

##### Crianças

Não existe informação sobre a utilização de Micofenolato de mofetil Teva em crianças com um transplante cardíaco.



## **Transplante hepático**

### Adultos

A primeira dose oral de Micofenolato de mofetil Teva ser-lhe-á administrada quatro dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir o medicamento. A dose diária recomendada é de 6 comprimidos (3 g de substância ativa) ingeridos em 2 tomas separadas. Isto significa tomar 3 comprimidos de manhã, e depois, 3 comprimidos à noite.

### Crianças

Não existe informação sobre a utilização de Micofenolato de mofetil Teva em crianças com um transplante hepático.

### **Modo e via de administração**

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Pode tomar com ou sem alimentos. Não parta nem esmague os comprimidos.

O tratamento irá prosseguir enquanto precisar da imunossupressão para impedir a rejeição do órgão transplantado.

### **Se tomar mais Micofenolato de mofetil Teva do que deveria**

É importante não tomar demasiados comprimidos. Se tomou mais comprimidos do que os recomendados ou se alguém, acidentalmente, tomou o seu medicamento, procure imediatamente um médico ou dirija-se a um hospital.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Micofenolato de mofetil Teva**

Se em qualquer altura 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 Micofenolato de mofetil Teva**

Não deixe de tomar Micofenolato de mofetil Teva só porque se sente melhor. É importante tomar o medicamento de acordo com as recomendações do seu médico. Suspender o tratamento com Micofenolato de mofetil Teva pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado. Não deixe de tomar o seu medicamento exceto se tiver indicações do seu médico em contrário.

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 qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- se tiver sinais de infeção, como febre ou dores de garganta
- se tiver nódoas negras ou hemorragias inesperadas
- se tiver uma erupção na pele, inchaço da face, lábios, língua ou garganta com dificuldade em respirar - pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como, por exemplo, anafilaxia, angioedema).
- se tiver fezes negras ou com sangue ou se vomitar sangue ou partículas escuras que se parecem com borras de café. Estes podem ser sinais de hemorragia no estômago ou nos intestinos.

A frequência de determinados efeitos indesejáveis depende do órgão transplantado, ou seja, alguns efeitos indesejáveis podem ocorrer mais ou menos dependendo de este medicamento estar a ser tomado para evitar que o seu organismo rejeite um coração transplantado ou um rim transplantado. Por uma questão de clareza, cada efeito indesejável é sempre listado com a sua frequência mais elevada.

### **Outros efeitos indesejáveis**

*Muito frequentes (podem afetar mais do que uma em 10 pessoas)*

- infeções bacterianas, víricas e/ou fúngicas
- infeção grave que pode afetar todo o corpo
- diminuição do número de glóbulos brancos, plaquetas ou glóbulos vermelhos, a qual pode resultar num risco aumentado de infeções, hematomas, hemorragias, falta de ar e fraqueza.
- hemorragia por baixo da pele
- aumento do número de glóbulos brancos
- demasiado ácido no sangue
- nível elevado de colesterol e/ou lípidos no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- nível elevado de potássio no sangue; níveis baixos de potássio, magnésio, cálcio e/ou fosfato no sangue
- nível elevado de ácido úrico no sangue, gota
- sensação de agitação, pensamentos, perceção e níveis de consciência anómalos, depressão, sensação de ansiedade, dificuldade em dormir
- aumento da tensão dos músculos, tremor, sonolência, sensação de tonturas, dores de cabeça, formigueiros, sensação de picadas ou dormência
- batimento mais rápido do coração
- tensão arterial baixa/alta dilatação dos vasos sanguíneos.
- acumulação de líquido nos pulmões, falta de ar, tosse
- barriga inchada
- vômitos, dor de estômago, diarreia, sensação de enjoo
- prisão de ventre, indigestão, gases (flatulência)
- diminuição do apetite
- alterações nos diferentes parâmetros de laboratório
- inflamação do fígado, amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos
- crescimento da pele, erupção na pele, acne
- fraqueza muscular
- dor nas articulações
- problemas de rins
- sangue na urina
- febre, sensação de frio, dor, sensação de fraqueza e debilidade
- retenção de líquidos no corpo
- parte de um órgão ou tecido interno que passa por um ponto fraco nos músculos abdominais, formando uma protuberância
- dor muscular, de pescoço e dor nas costas

*Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)*

- cancro da pele, ou crescimento da pele não canceroso
- crescimento de tecido anormal e excessivo
- diminuição no número de todas as células do sangue
- aumento benigno do volume dos nódulos linfáticos, alterações inflamatórias da pele (pseudolinfoma)

- diminuição do peso
- modo anormal de pensar
- convulsões
- distorção do sentido do paladar
- coágulo de sangue que se forma numa veia
- inflamação do tecido que reveste a parede interna do abdómen e que cobre a maior parte dos órgãos abdominais
- bloqueio dos intestinos
- inflamação do cólon que causa dor abdominal ou diarreia (por vezes causada pelo citomegalovírus), úlcera da boca e/ou estômago e/ou duodeno, inflamação do estômago, esófago e/ou boca e lábios
- arrotos
- queda de cabelo
- sensação de mal-estar
- crescimento do tecido das gengivas
- inflamação do pâncreas, que causa uma dor intensa no abdómen e nas costas.

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

- infeções por protozoários
- proliferação do tecido linfático, incluindo tumores malignos.
- produção insuficiente de glóbulos vermelhos
- doenças graves da medula óssea
- acumulação de fluido linfático no corpo
- 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.
- diminuição da quantidade de anticorpos no sangue
- diminuição importante do número de certos glóbulos brancos (possíveis sintomas são febre, dor de garganta, infeções frequentes) (agranulocitose)

*Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)*

- alterações da parede interna do intestino delgado (atrofia das vilosidades intestinais)
- inflamação grave da membrana que cobre o cérebro e a medula espinal
- inflamação grave do coração e das suas válvulas
- infeções bacterianas que resultam geralmente de uma doença pulmonar grave (tuberculose, infeção micobacteriana atípica)
- doença grave dos rins (nefropatia associada ao vírus BK)
- doença grave do sistema nervoso central (leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC)
- diminuição do número de certos glóbulos brancos (neutropenia)
- alteração da forma de certos glóbulos brancos

Não pare de tomar o seu medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

### **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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Micofenolato de mofetil Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Micofenolato de mofetil Teva:

- A substância ativa é micofenolato de mofetil. Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo dos comprimidos
  - Celulose microcristalina
  - Povidona K-30
  - Estearato de magnésio
  - Croscarmelose sódica
  - Revestimento dos comprimidos
  - Hipromelose (HPMC 2910)
  - Dióxido de titânio (E171)
  - Macrogol (PEG 400)
  - Talco
  - Laca de alumínio de indigotina (E132)
  - Óxido de ferro negro (E172)
  - Óxido de ferro vermelho (E172)

### Qual o aspeto de Micofenolato de mofetil Teva e conteúdo da embalagem

Comprimidos revestidos por película.

Comprimido revestido por película, oval, lilás claro gravado com “M500” de um lado e liso do outro.

Micofenolato de mofetil Teva 500 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens com blisters de PVC/PVdC – alumínio com 50 ou 150 ou 50 x 1 comprimidos por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

**Fabricantes**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

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