

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Corpul capsulei este de culoare caramel, inscripționat axial, cu cerneală neagră cu „250”

Capacul capsulei este de culoare albastru deschis opac, inscripționat axial, cu cerneală neagră cu „M”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Micofenolat mofetil TEVA este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de medici specialiști, calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

#### Doze

##### *Utilizarea la pacienții cu transplant renal*

##### Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

##### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Doza recomandată de micofenolat de mofetil este de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrată oral, de două ori pe zi (până la maximum 2 g pe zi). Capsulele trebuie prescrise doar la pacienții cu suprafață corporală de cel puțin 1,25 m<sup>2</sup>. La pacienții cu suprafață corporală de 1,25-1,5 m<sup>2</sup> se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). La pacienții cu suprafață corporală mai mare de 1,5 m<sup>2</sup> se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru aceasta trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Copii cu vârsta < 2 ani

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea administrării la copii cu vârstă sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări de dozaj și, de aceea, nu este recomandată utilizarea medicamentului la acest grup de vârstă.

#### *Utilizarea la pacienții cu transplant cardiac*

Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii cu transplant cardiac.

#### *Utilizarea la pacienții cu transplant hepatic*

Adulți

Administrarea intravenoasă a micofenolatului de mofetil trebuie făcută în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic, iar administrarea orală a Micofenolat mofetil TEVA trebuie făcută imediat ce aceasta poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii cu transplant hepatic.

#### *Utilizarea la grupe speciale de pacienți*

Vârstnici

Dozele recomandate de 1 g, administrate de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, și de 1,5 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic sunt adecvate pentru utilizare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare <math><^{\circ}</math>25 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2.). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boli severe ale parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; de aceea, nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării Micofenolat mofetil TEVA. Nu există motive pentru ajustarea dozei de Micofenolat mofetil TEVA după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rețet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

*Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.*

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, capsulele nu trebuie deschise sau sfărâmate, pentru a evita inhalarea sau contactul direct dintre piele sau mucoase și pulberea conținută în capsule. Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

### **4.3 Contraindicații**

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la Micofenolat mofetil TEVA (vezi pct. 4.8).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rețetul de transplant (vezi pct. 4.6).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv Micofenolat mofetil TEVA, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile ultraviolete (UV) trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

#### Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Micofenolat mofetil TEVA, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirusuri (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau

letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu deteriorarea funcției renale sau cu simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

#### Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează Micofenolat mofetil TEVA trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea Micofenolat mofetil TEVA, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează Micofenolat mofetil TEVA săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul maxim de neutrofile  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), poate fi adecvată întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce APCR este necunoscut. APCR poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva. La pacienții transplantați, modificări ale tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva pot fi făcute doar sub atență supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează Micofenolat mofetil TEVA trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, vaccinările pot fi mai puțin eficiente și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii care prescriu Micofenolat mofetil TEVA trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

#### Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv a cazurilor rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie a tractului gastro-intestinal, aceasta trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu boală activă gravă a aparatului digestiv.

Micofenolat mofetil TEVA este inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

### Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatiche și eficacitatea micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 4.5). Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care interacționează).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu a fost stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

### Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

### Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, Micofenolat mofetil TEVA este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

### Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu

excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abstenența. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

#### Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

#### Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

#### Excipient

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asocieră cu aciclovir, în comparație cu cele observate în cazul administrării doar a aciclovir. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronoconjugatul fenolic al AMF) au fost minime (creșterea AMFG cu 8%) și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul sau promedicamentul acestuia, adică valaciclovirul, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

#### Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când au fost administrate, concomitent cu micofenolatul de mofetil, antiacide cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol, s-a observat scăderea expunerii la AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratelor de rejeț de transplant sau ratelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

*Colestiramină*

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

*Ciclosporină A*

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de micofenolatul de mofetil. În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, trebuie să se aștepte o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30-50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteriile ce produc  $\beta$ -glucuronidază în intestin (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG/AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice la AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

*Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic*

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de Micofenolat mofetil TEVA nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

*Norfloxacină și metronidazol*

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea dintre norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

*Trimetoprim/sulfametoxazol*

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea la AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolat de mofetil.



### Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

### Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolat de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

### Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale AMFG și ale ganciclovirului. Nu se anticipează alterări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolatului de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere Micofenolat mofetil TEVA și ganciclovir sau promedicamentul acestuia, adică valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

### Contraceptive orale

Farmacodinamia și farmacocinetica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 5.2).

### Rifampicină

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de Micofenolat mofetil TEVA și rifampicină determină o scădere în expunerea AMF ( $ASC_{0-12\text{ore}}$ ) de 18% până la 70%. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelurilor expunerii AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de Micofenolat mofetil TEVA pentru menținerea eficacității clinice când rifampicina este administrată concomitent.

### Sevelamer

S-au observat scăderi în  $C_{\max}$  și  $ASC_{0-12\text{ore}}$  ale AMF de 30%, respectiv 25%, când Micofenolat mofetil TEVA a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nici o consecință clinică (de exemplu, rejecția grefei). Totuși, este recomandat să se administreze Micofenolat mofetil TEVA cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după ingestia de sevelamer, pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date privind asocierea micofenolatului de mofetil cu alți agenți de legare ai fosfatului în afară de sevelamer.

### Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus,  $ASC$  și  $C_{\max}$  ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere de tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a  $ASC$  a tacrolimus când au fost administrate doze repetate de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi dimineața și seara) la pacienții cu transplant hepatic care au primit tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatiche ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolat de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

### Vaccinuri vii

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților cu insuficiență a răspunsului imun. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abstinerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

### Sarcina

Micofenolat mofetil TEVA este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii.

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8–10 zile mai târziu după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 - 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 - 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45-49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat mofetil.

- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23-27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv raportări de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida.
- Anomalii renale

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### Alăptarea

La șobolan, s-a demonstrat că micofenolatul de mofetil se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă această substanță se excretă în laptele uman. Datorită potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de micofenolatul de mofetil, administrarea Micofenolat mofetil TEVA este contraindicată la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

### Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza dazelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile efectuate la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor din spermă nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolatului de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați

despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

### Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Micofenolatul de mofetil poate cauza somnolență, confuzie, amețeală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate cu administrarea micofenolatului de mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind o frecvență mai mare de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

**Tabelul 1 Reacții adverse**

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
	Frecvență	Frecvență	Frecvență

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări psihice</b>			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerații bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactat- dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Boli maligne*

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani, la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute pe o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

##### *Infecții*

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de germeni oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic, cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de citomegalovirus (CMV) și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%.

La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC periodică.

##### *Tulburări hematologice și limfatice*

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea periodică a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat



cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o „deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei care primesc micofenolat de mofetil.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu administrarea de micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cu toate acestea, cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

#### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv edem angioneurotic și reacții anafilactice.

#### *Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale*

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

#### *Afecțiuni congenitale*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Au existat raportări izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale, la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de mofetil și acid mofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate într-un studiu clinic, în care au fost recrutați 92 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală mofetil de Teva în doză de 600 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi, au fost, în general, similare celor observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g mofetil de Teva de două ori pe zi. Cu toate acestea, următoarele reacții adverse cauzate de tratament au fost mai frecvente la copii și adolescenți, mai ales la copiii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu cele apărute la adulți: diaree, sepsis, leucopenie, anemie și infecție.

#### *Pacienți vârstnici*

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează Micofenolat mofetil Teva în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Rapoartele de supradozaj cu micofenolat de mofetil au fost primite din studiile clinice și în timpul experienței după autorizarea de punere pe piață. În multe dintre aceste cazuri nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, reacțiile se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

Se așteaptă ca un supradozaj al micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea sensibilității la infecții, precum și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de Micofenolat mofetil TEVA trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se așteaptă ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, pot elimina AMF prin reducerea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC : L04A A06

#### Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al acidului micofenolic (AMF). AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină, fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule. În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrarea orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și în proporție mare și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic (presistemic), fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza parametrilor farmacocinetici ai AMF, este de 94% comparativ cu cea estimată în cazul administrării intravenoase a micofenolatului de mofetil. Alimentele nu au avut nici un efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea,  $C_{max}$  a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

#### Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6-12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale  $C_{max}$  cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

#### Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronoconjugatul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat

minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

### Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (<°1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate; 93% din doza administrată se regăsește în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializate. Cu toate acestea, la concentrații foarte mari de AMFG (>°100 μg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicaționale (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuroconjuțați. Proteina 1 de rezistență plurimedicaționale (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metaboliții acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării de micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat de mofetil și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) au fost cu 28–75% mai mari față de valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medii ale AMFG după administrarea unei doze unice au fost de 3–6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă decât la subiecții cu insuficiență renală ușoară sau la subiecții sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea dozelor repetate de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

#### *Întârzierea reluării funcției rinichiului grefat:*

La pacienții cu întârzierea reluării funcției post-transplant a rinichiului grefat, ASC<sub>0-12h</sub> medii ale AMF au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. ASC<sub>0-12h</sub> medii ale AMFG au fost de 2–3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației

plasmatică a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de Micofenolat mofetil TEVA.

#### *Insuficiență hepatică*

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronoconjugare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimatosa hepatică. Efectele bolii hepatice asupra acestor procese depind probabil de particularitățile acesteia. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

#### *Copii și adolescenți*

S-au evaluat parametrii farmacocinetici la 49 de copii și adolescenți cu transplant renal (cu vârsta între 2 și 18 ani), cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant. Valorile ASC ale AMF în perioada precoce și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

#### *Pacienți care utilizează contraceptive orale*

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și a contraceptivelor orale care conțineau etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (care nu li se administra alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nici o influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de hormon luteinizant (LH), hormon foliculostimulant (FSH) și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.5).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de 2–3 ori mai mare (ASC sau C<sub>max</sub>) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 2 g pe zi și de 1,3–2 ori mai mare (ASC sau C<sub>max</sub>) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 3 g pe zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a produce aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică și anume de inhibarea sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepure în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică de 0,5 ori decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de aproximativ 0,3 ori din

expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la nivele de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu reacțiile adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă K-30

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

#### Capsula

##### *Capac*

Indigotină (E 132)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

##### *Corp*

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală neagră conținând: Shellac, oxid negru de fer (E172), propilen glicol și hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC transparent – Al, ambalate în cutii care conțin 100 capsule sau 300 capsule sau 100 x 1 capsule per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Februarie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 Noiembrie 2012

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micofenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate)

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare mov deschis, inscripționate cu „M500” pe una dintre fețe și cealaltă față plană.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Micofenolat mofetil TEVA este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejektului acut de grefă la pacienții cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de medici specialiști, calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

#### Doze

##### *Utilizarea la pacienții cu transplant renal*

##### Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

##### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Doza recomandată de micofenolat de mofetil este de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrată oral, de două ori pe zi (până la maximum 2 g pe zi). Comprimatele trebuie prescrise doar la pacienții cu suprafață corporală de cel puțin 1,25 m<sup>2</sup>. La pacienții cu suprafață corporală de 1,25-1,5 m<sup>2</sup> se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). La pacienții cu suprafață corporală mai mare de 1,5 m<sup>2</sup> se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru aceasta trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.



### Copii cu vârsta < 2 ani

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea administrării la copii cu vârstă sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări de dozaj și, de aceea, nu este recomandată utilizarea medicamentului la acest grup de vârstă.

### *Utilizarea la pacienții cu transplant cardiac*

#### Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii cu transplant cardiac.

### *Utilizarea la pacienții cu transplant hepatic*

#### Adulți

Administrarea intravenoasă a micofenolatului de mofetil trebuie făcută în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic, iar administrarea orală a Micofenolat mofetil TEVA trebuie făcută imediat ce aceasta poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii cu transplant hepatic.

### *Utilizarea la grupe speciale de pacienți*

#### Vârstnici

Dozele recomandate de 1 g, administrate de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, și de 1,5 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic sunt adecvate pentru utilizare la pacienții vârstnici.

#### Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare  $< 25$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2.). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

#### Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boli severe ale parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

#### Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; de aceea, nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării Micofenolat mofetil TEVA. Nu există motive pentru ajustarea dozei de Micofenolat mofetil TEVA după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rețet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

*Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, comprimatele nu trebuie sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolatul de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la Micofenolat mofetil TEVA (vezi pct. 4.8).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rețetul de transplant (vezi pct. 4.6).

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv Micofenolat mofetil TEVA, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile ultraviolete (UV) trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

#### Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Micofenolat mofetil TEVA, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirusuri (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu deteriorarea funcției renale sau cu simptome neurologice. Acidul micofenolic are un

efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

#### Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează Micofenolat mofetil TEVA trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea Micofenolat mofetil TEVA, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează Micofenolat mofetil TEVA săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul maxim de neutrofile  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), poate fi adecvată întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce APCR este necunoscut. APCR poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva. La pacienții transplantați, modificări ale tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva pot fi făcute doar sub atență supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejeț al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează Micofenolat mofetil TEVA trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, vaccinările pot fi mai puțin eficiente și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii care prescriu Micofenolat mofetil TEVA trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

#### Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv a cazurilor rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie a tractului gastro-intestinal, aceasta trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu boală activă gravă a aparatului digestiv.

Micofenolat mofetil TEVA este inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

### Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatiche și eficacitatea micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 4.5). Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care interacționează).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu a fost stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

### Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

### Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, Micofenolat mofetil TEVA este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

### Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abstenența. Este de preferat să se utilizeze

simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

#### Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

#### Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

#### Excipient

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatiche mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu aciclovir, în comparație cu cele observate în cazul administrării doar a aciclovir. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronoconjugatul fenolic al AMF) au fost minime (creșterea AMFG cu 8%) și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatiche ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul sau promedicamentul acestuia, adică valaciclovirul, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatiche ale ambelor medicamente.

#### Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când au fost administrate, concomitent cu micofenolatul de mofetil, antiacide cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol, s-a observat scăderea expunerii la AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratelor de rejeț de transplant sau ratelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

*Colestiramină*

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

*Ciclosporină A*

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de micofenolatul de mofetil.

În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, trebuie să se aștepte o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30-50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteriile ce produc  $\beta$ -glucuronidază în intestin (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG/AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice la AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

*Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic*

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de Micofenolat mofetil TEVA nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

*Norfloxacină și metronidazol*

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea dintre norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

*Trimetoprim/sulfametoxazol*

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea la AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolat de mofetil.

### Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

### Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolat de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

### Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale AMFG și ale ganciclovirului. Nu se anticipează alterări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere Micofenolat mofetil TEVA și ganciclovir sau promedicamentul acestuia, adică valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

### Contraceptive orale

Farmacodinamia și farmacocinetica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 5.2).

### Rifampicină

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de Micofenolat mofetil TEVA și rifampicină determină o scădere în expunerea AMF ( $ASC_{0-12\text{ore}}$ ) de 18% până la 70%. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelelor expunerii AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de Micofenolat mofetil TEVA pentru menținerea eficacității clinice când rifampicina este administrată concomitent.

### Sevelamer

S-au observat scăderi în  $C_{\max}$  și  $ASC_{0-12\text{ ore}}$  ale AMF de 30%, respectiv 25%, când Micofenolat mofetil TEVA a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nici o consecință clinică (de exemplu, rejecția grefei). Totuși, este recomandat să se administreze Micofenolat mofetil TEVA cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după ingestia de sevelamer, pentru a minimiza impactul asupra absorbției AMF. Nu există date privind asocierea micofenolatului de mofetil cu alți agenți de legare ai fosfatului în afară de sevelamer.

### Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus,  $ASC$  și  $C_{\max}$  ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere de tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a  $ASC$  a tacrolimus când au fost administrate doze repetate de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi [dimineața și seara]) la pacienții cu transplant hepatic care au primit tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatiche ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolat de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

### Vaccinuri vii

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților cu insuficiență a răspunsului imun. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil Teva, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abstenența. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

### Sarcina

Micofenolat mofetil TEVA este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii.

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8–10 zile mai târziu după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 - 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 - 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.



Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45-49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23-27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv raportări de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida.
- Anomalii renale

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea:

La șobolan, s-a demonstrat că micofenolatul de mofetil se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă această substanță se excretă în laptele uman. Datorită potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de micofenolatul de mofetil, administrarea Micofenolat mofetil TEVA este contraindicată la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

#### Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza dazelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile efectuate la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor din spermă nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolatului de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

### Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Micofenolatul de mofetil poate cauza somnolență, confuzie, amețeală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate cu administrarea micofenolatului de mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind o frecvență mai mare de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

**Tabelul 1 Reacții adverse**

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolimfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
<b>Tulburări psihice</b>			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulceratii bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactat- dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupecie cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			

<b>Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal</b>	<b>Transplant hepatic</b>	<b>Transplant cardiac</b>
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Boli maligne*

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani, la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute pe o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

##### *Infecții*

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de germeni oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic, cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de citomegalovirus (CMV) și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%.

La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC periodică.

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea periodică a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o „deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei care primesc micofenolat de mofetil.

### *Tulburări gastro-intestinale*

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerația și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu administrarea de micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cu toate acestea, cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv edem angioneurotic și reacții anafilactice.

### *Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale*

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

### *Afecțiuni congenitale*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Au existat raportări izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale, la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de mofetil și acid mofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate într-un studiu clinic, în care au fost recrutați 92 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală mofetil de mofetil, în doză de 600 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi, au fost, în general, similare celor observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g mofetil de mofetil de două ori pe zi. Cu toate acestea, următoarele reacții adverse cauzate de tratament au fost mai frecvente la copii și adolescenți, mai ales la copiii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu cele apărute la adulți: diaree, sepsis, leucopenie, anemie și infecție.

#### *Pacienți vârstnici*

În general, pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează Micofenolat mofetil Teva în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Rapoartele de supradozaj cu micofenolat de mofetil au fost primite din studiile clinice și în timpul experienței după autorizarea de punere pe piață. În multe dintre aceste cazuri nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, reacțiile se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

Se așteaptă ca un supradozaj al micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea sensibilității la infecții, precum și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de Micofenolat mofetil TEVA trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se așteaptă ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, pot elimina AMF prin reducerea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC : L04A A06

#### Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al acidului micofenolic (AMF). AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină, fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule. În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrarea orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și în proporție mare și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic (presistemic), fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza parametrilor farmacocinetici ai AMF, este de 94% comparativ cu cea estimată în cazul administrării intravenoase a micofenolatului de mofetil. Alimentele nu au avut nici un efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea,  $C_{max}$  a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

#### Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6-12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale  $C_{max}$  cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

#### Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronoconjugatul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat

minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

### Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (<°1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate; 93% din doza administrată se regăsește în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializate. Cu toate acestea, la concentrații foarte mari de AMFG (>°100 µg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicaționale (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuroconjuțați. Proteina 1 de rezistență plurimedicaționale (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metaboliții acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării de micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat de mofetil și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) au fost cu 28–75% mai mari față de valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medii ale AMFG după administrarea unei doze unice au fost de 3–6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă decât la subiecții cu insuficiență renală ușoară sau la subiecții sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea dozelor repetate de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

#### *Întârzierea reluării funcției rinichiului grefat:*

La pacienții cu întârzierea reluării funcției post-transplant a rinichiului grefat, ASC<sub>0-12 h</sub> medii ale AMF au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. ASC<sub>0-12 h</sub> medii ale AMFG au fost de 2–3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de Micofenolat mofetil TEVA.

#### *Insuficiență hepatică*

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronoconjugare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimotoasă hepatică. Efectele bolii hepatice asupra acestor procese depind probabil de particularitățile acesteia. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

#### *Copii și adolescenți*

S-au evaluat parametrii farmacocinetici la 49 de copii și adolescenți cu transplant renal (cu vârsta între 2 și 18 ani), cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant. Valorile ASC ale AMF în perioada precoce și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

#### *Pacienți care utilizează contraceptive orale*

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și a contraceptivelor orale care conțineau etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (care nu li se administra alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nici o influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de hormon luteinizant (LH), hormon foliculostimulant (FSH) și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.5).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de 2–3 ori mai mare (ASC sau C<sub>max</sub>) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 2 g pe zi și de 1,3–2 ori mai mare (ASC sau C<sub>max</sub>) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 3 g pe zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a produce aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică și anume de inhibarea sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și

hidrocefalie), iar la iepure în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică de 0,5 ori decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de aproximativ 0,3 ori din expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la nivele de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu reacțiile adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Polividonă K-30  
Stearat de magneziu  
Croscarmeloză sodică

#### Film

Hipromeloză (HPMC 2910)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (PEG 400)  
Talc  
Indigo carmin lac de aluminiu (E132)  
Oxid negru de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC transparent – Al, ambalate în cutii care conțin 50 sau 150 comprimate sau 50 x 1 comprimate per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Februarie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 Noiembrie 2012

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialului educațional și chestionarului de urmărire a sarcinii, inclusiv comunicarea cu mass media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialul educațional are drept scop asigurarea că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt conștienți de riscul teratogen și mutagen și sunt informați cu privire la necesitatea de a efectua teste de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA, la cerințele privind contracepția atât pentru bărbați, cât și pentru femei și despre procedura aplicabilă în cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare SM în care Micofenolat mofetil TEVA este comercializat, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu sau eliberează Micofenolat mofetil TEVA și tuturor pacienților care utilizează Micofenolat mofetil TEVA li se va furniza următorul pachet educațional:

- Material educațional destinat medicilor
- Material de informare pentru pacienți

Materialul educațional destinat profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialul de informare pentru pacienți trebuie să conțină:

- Prospect
- Ghid pentru pacienți

Materialele educaționale trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

Trebuie furnizate ghiduri separate pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți. Pentru pacienți, informațiile adresate femeilor și cele adresate bărbaților trebuie să fie separate în mod corespunzător. Ghidurile trebuie să acopere următoarele puncte:

- O introducere prezentă în fiecare ghid va informa cititorul că scopul ghidului este de a-i informa asupra faptului că expunerea fetală trebuie evitată și despre modul de a reduce la minimum riscul apariției malformațiilor congenitale și a avortului, asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil. Aceasta va explica faptul că, deși acest ghid este foarte important, el nu furnizează informații complete despre micofenolatul de mofetil și că RCP-ul (pentru profesioniștii din domeniul sănătății) și prospectul (pentru pacienți) furnizate împreună cu medicamentul trebuie, de asemenea, citite cu atenție.
- Informații generale despre efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil la om. Această secțiune va furniza informații importante privind efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil. Această secțiune va oferi detalii despre natura și importanța acestui risc, în concordanță cu informațiile din RCP. Informațiile furnizate în această secțiune vor facilita înțelegerea corectă a riscului și vor explica motivele pentru aplicarea metodelor de prevenire a sarcinii prezentate ulterior. De asemenea, ghidurile trebuie să menționeze faptul că pacienții nu trebuie să dea acest medicament niciunei alte persoane.
- Consilierea pacienților: Această secțiune va evidenția importanța unui dialog strâns, informativ și continuu între pacient și profesionistul din domeniul sănătății privind riscurile asupra sarcinii asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil și strategiile relevante de reducere a acestor riscuri, inclusiv opțiunile alternative de tratament, dacă este cazul. Va fi evidențiată necesitatea de a planifica o sarcină.
- Necesitatea de a evita expunerea fetală: Cerințele privind contracepția pentru pacienții aflați la vârsta fertilă aplicate înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Vor fi explicate cerințele privind contracepția pentru pacienții bărbați activi din punct de vedere sexual (inclusiv bărbații vasectomizați) și pentru femeile aflate la vârsta fertilă. Va fi menționată clar necesitatea utilizării măsurilor de contracepție înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil, inclusiv detalii privind perioada în care utilizarea măsurilor contraceptive trebuie continuată după încetarea tratamentului.



În plus, textul referitor la femei trebuie să explice necesitatea efectuării testelor de sarcină înainte și în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, inclusiv recomandări privind efectuarea a două teste de sarcină al căror rezultat să fie negativ înainte de începerea tratamentului și importanța momentului efectuării acestor teste. Va fi explicată, de asemenea, necesitatea efectuării testelor de sarcină în timpul tratamentului.

Recomandări privind faptul că pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după întreruperea administrării micofenolatului de mofetil. În plus, bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de 90 zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Recomandări privind măsurile ce trebuie luate atunci când apare o sarcină sau dacă este suspectată prezența unei sarcini în timpul sau la scurt timp după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Pacienții vor fi informați despre faptul că nu trebuie să înceteze să utilizeze micofenolatul de mofetil, dar trebuie să-și contacteze imediat medicul. Le va fi explicat faptul că modul corect de acțiune va fi determinat de la caz la caz, pe baza unei evaluări individuale a balanței beneficiu/risc, după o discuție între medicul curant și pacient.

În plus, chestionarul de urmărire a sarcinii, inclusiv detaliile privind expunerea în timpul sarcinii, momentul administrării și doza, durata tratamentului înainte și în timpul sarcinii, medicamentele administrate concomitent, riscurile teratogene cunoscute și detaliile complete privind malformațiile congenitale, trebuie agreate împreună cu autoritatea națională competentă.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule  
micofenolat de mofetil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 capsule  
300 capsule  
100 x 1 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Capsulele Micofenolat mofetil TEVA trebuie manipulate cu grijă.  
A nu se deschide sau strivi capsulele; a nu se inhala pulberea din interiorul capsulei și a nu se permite contactul pulberii cu pielea.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule  
micofenolat de mofetil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Micofenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate  
micofenolat mofetil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 comprimate  
150 comprimate  
50 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Comprimatele Micofenolat mofetil TEVA trebuie manipulate cu grijă.  
A nu se strivi comprimatele.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Micofenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Micofenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate  
micofenolat de mofetil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule** micofenolat de mofetil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Micofenolat mofetil TEVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Micofenolat mofetil TEVA
3. Cum să luați Micofenolat mofetil TEVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Micofenolat mofetil TEVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Micofenolat mofetil TEVA și pentru ce se utilizează**

Micofenolat mofetil TEVA este un medicament utilizat pentru a suprima activitatea imunitară.

Substanța activă din acest medicament se numește micofenolat de mofetil.

Micofenolat mofetil TEVA este utilizat pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă rinichiul, inima sau ficatul transplantat. Este utilizat în asociere cu alte medicamente cu acțiune similară (adică ciclosporina și corticosteroizii).

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Micofenolat mofetil TEVA**

##### **ATENȚIONARE**

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile. Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub „Atenționări și precauții” și „Sarcina, contracepția și alăptarea”.

#### **Nu luați Micofenolat mofetil TEVA**

- dacă sunteți alergic la micofenolatul de mofetil, acidul micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii sau credeți că ați putea fi gravidă (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).
- dacă alăptați

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Micofenolat mofetil TEVA.

### **Atenționări și precauții**

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA:

- dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- dacă observați apariția oricărui semn de infecție (de exemplu febră, durere în gât), a vânătăilor și/sau a sângerărilor neașteptate
- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu aparatul digestiv, de exemplu ulcere gastrice.
- dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați Micofenolat mofetil TEVA.
- dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller.

Micofenolat mofetil TEVA reduce capacitatea de apărare a organismului dumneavoastră. Din această cauză, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. De aceea, trebuie să limitați expunerea dumneavoastră la lumina soarelui și la razele ultraviolete (UV) purtând haine protectoare adecvate și utilizând o cremă ecran cu factor mare de protecție.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Micofenolat mofetil TEVA este utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) pentru prevenirea rejetului de transplant renal.

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cu transplant de inimă sau de ficat.

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat în nici un caz la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele.

### **Micofenolat mofetil TEVA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă răspunsul dumneavoastră este „da” la oricare dintre următoarele întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați Micofenolat mofetil TEVA:

- Luați orice medicament care conține:
  - azatioprină sau alte imunosupresoare (care sunt administrate uneori pacienților după o operație de transplant),

- colestiramină (utilizată pentru tratamentul pacienților cu concentrație crescută a colesterolului în sânge),
- rifampicină (antibiotic),
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni (utilizate pentru probleme cu acidul din stomacul dumneavoastră cum este indigestia),
- agenți de legare a fosfatului (utilizați la pacienți cu insuficiență renală cronică pentru scăderea absorbției fosfatului),
- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene,
- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice,
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută
- sau orice alte medicamente (inclusiv cele pe care dumneavoastră le puteți cumpăra fără prescripție medicală) despre care medicul dumneavoastră nu știe?
- Aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (cu vaccinuri vii)? Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce este indicat pentru dumneavoastră.

## **Sarcina, contracepția și alăptarea**

### **Contracepția în cazul femeilor care iau Micofenolat mofetil TEVA**

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu Micofenolat mofetil TEVA. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați Micofenolat mofetil TEVA
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA
- Timp de 6 săptămâni după ce încetați să luați Micofenolat mofetil TEVA

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

**Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.**

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, de exemplu aveți cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă).
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală).
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie).
- Ovarul dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog).
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină.
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

### **Contracepția în cazul bărbaților care iau Micofenolat mofetil TEVA**

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Intenționați să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare Micofenolat mofetil TEVA până la consultație.

### *Sarcină*

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

### *Alăptarea*

Nu luați Micofenolat mofetil TEVA dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Micofenolat mofetil TEVA are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

## **Micofenolat mofetil TEVA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul dumneavoastră este inițiat și monitorizat de către un medic specializat în transplanturi.

Modul obișnuit de a lua Micofenolat mofetil TEVA este, după cum urmează:

## **Transplant renal**

### Adulți



Prima doză este administrată în primele 72 de ore după operația de transplant. Doza zilnică recomandată este de 8 capsule (2 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 4 capsule dimineața, apoi 4 capsule seara.

#### Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Doza administrată variază în funcție de dimensiunile copilului. Medicul dumneavoastră va decide care este doza cea mai potrivită pe baza suprafeței corporale (estimată în funcție de înălțime și de greutate). Doza recomandată este de 600 mg/m<sup>2</sup>, luată de două ori pe zi.

### **Transplant cardiac**

#### Adulți

Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant. Doza zilnică recomandată este de 12 capsule (3 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 6 capsule dimineața, apoi 6 capsule seara.

#### Copii

Nu există informații cu privire la utilizarea Micofenolat mofetil TEVA la copii cu transplant cardiac.

### **Transplant hepatic**

#### Adulți

Prima doză de Micofenolat mofetil TEVA oral trebuie să vă fie administrată la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente. Doza zilnică recomandată este de 12 capsule (3 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 6 capsule dimineața, apoi 6 capsule seara.

#### Copii

Nu există informații cu privire la utilizarea Micofenolat mofetil TEVA la copii cu transplant hepatic.

### **Mod și cale de administrare**

Înghițiți capsulele întregi cu un pahar cu apă. Puteți să le luați cu sau fără alimente. Nu le rupeți sau striviți și nu luați nici o capsulă spartă sau crăpată. Evitați contactul cu pulberea care se scurge din capsulele deteriorate. Dacă o capsulă se sparge din greșeală, spălați orice cantitate de pulbere cu săpun și apă. Dacă o cantitate de pulbere oricât de mică vă intră în ochi sau în gură, clățiți abundent cu apă rece de la robinet.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât aveți nevoie de imunosupresie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

### **Dacă luați mai mult Micofenolat mofetil TEVA decât trebuie**

Este important să nu luați prea multe capsule. Mergeți imediat la cea mai apropiată unitate sanitară de urgențe sau la un medic dacă ați înghițit mai multe capsule decât vi s-a recomandat sau dacă credeți că un copil a făcut acest lucru.

### **Dacă uitați să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Dacă ați uitat să luați medicamentul, administrați-l imediat ce vă amintiți, apoi continuați administrarea la intervalele recomandate de timp. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Nu încetați administrarea Micofenolat mofetil TEVA fiindcă vă simțiți mai bine. Este important să luați medicamentul atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Încetarea tratamentului

dumneavoastră cu Micofenolat mofetil TEVA poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat. Nu încetați să luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Discutați imediat cu un medic dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical urgent:**

- aveți un semn de infecție, cum ar fi febra sau durerile în gât,
- manifestați învinețire sau sângerare neașteptată,
- manifestați o erupție pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultăți de respirație – puteți avea o reacție alergică gravă la medicament (cum ar fi anafilaxia, angioedemul),
- aveți scaune de culoare neagră sau însoțite de sânge sau aveți vărsături cu sânge sau particule de culoare închisă care arată precum cafeaua măcinată. Acestea pot fi semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului.

Frecvența anumitor reacții adverse depinde de organul transplantat, adică unele reacții adverse pot apărea mai frecvent sau mai puțin frecvent în funcție de măsura în care luați acest medicament pentru a împiedica organismul să respingă un transplant de inimă sau un transplant de rinichi. Pentru claritate, fiecare reacție adversă este întotdeauna inclusă cu frecvența sa cea mai mare.

#### **Alte reacții adverse**

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- infecții bacteriene, virale și/sau fungice
- infecție gravă, care poate afecta întregul organism
- scădere a numărului de globule albe sanguine, trombocite sau globule roșii sanguine, care poate crește riscul de infecții, vânătăi, hemoragie, senzația de lipsă de aer și slăbiciune
- sângerare sub piele
- creștere a numărului de globule albe sanguine
- o cantitate prea mare de acid în organism
- valori crescute ale colesterolului și/sau ale lipidelor în sânge
- valori crescute ale zahărului în sânge
- valori crescute ale potasiului în sânge, valori scăzute ale potasiului, magneziului, calciului și/sau ale fosfatului în sânge
- valori crescute ale acidului uric în sânge, gută
- senzație de neliniște, anomalii de gândire, de percepție și ale nivelului de conștientizare, depresie, senzație de anxietate, dificultăți de somn
- tensiune crescută la nivelul mușchilor, tremurat, somnolență, senzație de amețeală, durere de cap, furnicături, înțepături sau amorțeală
- bătăi accelerate ale inimii
- scădere/creștere a tensiunii arteriale, mărirea vaselor de sânge
- acumulare de lichid la nivelul plămânilor, lipsă de aer, tuse
- abdomen balonat
- vărsături, durere abdominală, diaree, greață

- constipație, indigestie, gaze (flatulență)
- scăderea apetitului alimentar
- modificări ale diferiților parametri de laborator
- inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- excrescență a pielii, erupție trecătoare pe piele, acnee
- slăbiciune musculară
- dureri articulare
- probleme la rinichi
- sânge în urină
- febră, senzație de frig, durere, senzație de slăbiciune și debilitate
- retenție de lichid în organism
- o parte a unui organ intern sau țesut care iese spre exterior printr-o porțiune slăbită a mușchilor abdominali
- durere musculară, de ceafă și de spate

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- cancer de piele sau îngroșări necanceroase ale pielii
- creștere excesivă și anormală de țesut
- scădere a numărului tuturor globulelor sanguine
- mărirea benignă a ganglionilor limfatici, modificări inflamatorii ale pielii (pseudolinfom)
- scădere în greutate
- gândire anormală
- convulsii
- modificări ale simțului gustului
- formarea unui cheag de sânge într-o venă
- inflamație a țesutului care căptușește peretele interior al abdomenului și acoperă cea mai mare parte a organelor abdominale
- ocluzie intestinală
- inflamație a colonului, care provoacă durere abdominală sau diaree (uneori provocată de citomegalovirus), ulcer la nivelul gurii și/sau stomacului și/sau al duodenului, inflamație a stomacului, esofagului și/sau a gurii și buzelor
- eructații
- căderea părului
- senzație de răucreștere excesivă a țesutului gingiilor
- inflamație a pancreasului, care provoacă durere severă la nivelul abdomenului și al spatelui

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)*

- infecții cu protozoare
- proliferarea țesutului limfatic, inclusiv tumori maligne
- producție insuficientă de globule roșii sanguine
- boli grave ale măduvei osoase
- acumularea de lichid limfatic în organism
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer.
- scădere a concentrației de anticorpi din sânge
- scădere severă a numărului anumitor globule albe sanguine (simptomele posibile sunt febră, durere în gât, infecții frecvente) (agranulocitoză)

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- modificări ale peretelui interior al intestinului subțire (atrofie viloză intestinală)
- inflamație gravă a membranei care acoperă creierul și măduva spinării
- inflamație gravă a inimii și a valvelor acesteia
- infecții bacteriene care provoacă de obicei o tulburare gravă la nivelul plămânilor (tuberculoză, infecție micobacteriană atipică)
- boală gravă a rinichilor (nefropatie asociată virusului BK)
- boală gravă a sistemului nervos central (leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată virusului JC)
- scădere a numărului anumitor globule albe sanguine (neutropenie)
- modificare a formei anumitor globule albe sanguine

Nu încetați să luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Micofenolat mofetil TEVA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Micofenolat mofetil TEVA**

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil.  
Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.
- Celelalte componente sunt:

#### Capsula

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă K-30

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

Capac

Indigotină (E 132)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Corp

Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Dioxid de titan (E171)  
Gelatină  
Cerneală neagră conținând: Shellac, oxid negru de fer, (E172), propilen glicol și hidroxid de potasiu.

### **Cum arată Micofenolat mofetil TEVA și conținutul ambalajului**

Capsule

Corp: caramel opac, inscripționat axial cu cerneală neagră cu „250”

Capac: albastru deschis opac, inscripționat axial cu cerneală neagră cu „M”

Micofenolat mofetil TEVA 250 mg capsule este disponibil în blistere din PVC-PVdC/Al, ambalate în cutii conținând 100 sau 300 de capsule sau 100 x 1 capsule per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

#### **Fabricanți**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru pacient

### Micofenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate micofenolat de mofetil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Micofenolat mofetil TEVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Micofenolat mofetil TEVA
3. Cum să luați Micofenolat mofetil TEVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Micofenolat mofetil TEVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Micofenolat mofetil TEVA și pentru ce se utilizează**

Micofenolat mofetil TEVA este un medicament utilizat pentru a suprima activitatea imunitară.

Substanța activă din acest medicament se numește micofenolat de mofetil.

Micofenolat mofetil TEVA este utilizat pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă rinichiul, inimă sau ficatul transplantați. Este utilizat în asociere cu alte medicamente cu acțiune similară (adică ciclosporina și corticosteroizii).

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Micofenolat mofetil TEVA**

##### **ATENȚIONARE**

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile. Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub „Atenționări și precauții” și „Sarcina, contracepția și alăptarea”.

#### **Nu luați Micofenolat mofetil TEVA**

- dacă sunteți alergic la micofenolatul de mofetil, acidul micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).



- dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii sau credeți că ați putea fi gravidă (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).
- dacă alăptați

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Micofenolat mofetil TEVA.

### **Atenționări și precauții**

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA:

- dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- dacă observați apariția oricărui semn de infecție (de exemplu febră, durere în gât), a vânătăilor și/sau a sângerărilor neașteptate
- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu aparatul digestiv, de exemplu ulcere gastrice.
- dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați Micofenolat mofetil TEVA.
- dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller.

Micofenolat mofetil TEVA reduce capacitatea de apărare a organismului dumneavoastră. Din această cauză, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. De aceea, trebuie să limitați expunerea dumneavoastră la lumina soarelui și la razele ultraviolete (UV) purtând haine protectoare adecvate și utilizând o cremă ecran cu factor mare de protecție.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Micofenolat mofetil TEVA este utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) pentru prevenirea rejetului de transplant renal.

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cu transplant de inimă sau de ficat.

Micofenolat mofetil TEVA nu trebuie utilizat în nici un caz la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele.

### **Micofenolat mofetil TEVA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă răspunsul dumneavoastră este „da” la oricare dintre următoarele întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați Micofenolat mofetil TEVA:

- Luați orice medicament care conține:
  - azatioprină sau alte imunosupresoare (care sunt administrate uneori pacienților după o operație de transplant),

- colestiramină (utilizată pentru tratamentul pacienților cu concentrație crescută a colesterolului în sânge),
- rifampicină (antibiotic),
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni (utilizate pentru probleme cu acidul din stomacul dumneavoastră cum este indigestia),
- agenți de legare a fosfatului (utilizați la pacienți cu insuficiență renală cronică pentru scăderea absorbției fosfatului)
- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene,
- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice,
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută
- sau orice alte medicamente (inclusiv cele pe care dumneavoastră le puteți cumpăra fără prescripție medicală) despre care medicul dumneavoastră nu știe?
- Aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (cu vaccinuri vii)? Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce este indicat pentru dumneavoastră.

### **Sarcina, contracepția și alăptarea**

#### **Contracepția în cazul femeilor care iau Micofenolat mofetil TEVA**

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu Micofenolat mofetil TEVA. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați Micofenolat mofetil TEVA
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu Micofenolat mofetil TEVA
- Timp de 6 săptămâni după ce încetați să luați Micofenolat mofetil TEVA

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

**Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.**

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, de exemplu aveți cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă).
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală).
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie).
- Ovariele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog).
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină.
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

#### **Contracepția în cazul bărbaților care iau Micofenolat mofetil TEVA**

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu Micofenolat mofetil TEVA.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Intenționați să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare Micofenolat mofetil TEVA până la consultație.

### *Sarcină*

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

### *Alăptarea*

Nu luați Micofenolat mofetil TEVA dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Micofenolat mofetil TEVA are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amortit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

### **Micofenolat mofetil TEVA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul dumneavoastră este inițiat și monitorizat de către un medic specializat în transplanturi.

Modul obișnuit de a lua Micofenolat mofetil TEVA este, după cum urmează:

### **Transplant renal**

#### Adulți

Prima doză este administrată în primele 72 de ore după operația de transplant. Doza zilnică recomandată este de 4 comprimate (2 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 2 comprimate dimineața, apoi 2 comprimate seara.

#### Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Doza administrată variază în funcție de dimensiunile copilului. Medicul dumneavoastră va decide care este doza cea mai potrivită pe baza suprafeței corporale (estimată în funcție de înălțime și de greutate). Doza recomandată este de 600 mg/m<sup>2</sup>, luată de două ori pe zi.

### **Transplant cardiac**

#### Adulți

Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant. Doza zilnică recomandată este de 6 comprimate (3 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 3 comprimate dimineața, apoi 3 comprimate seara.

#### Copii

Nu există informații cu privire la utilizarea Micofenolat mofetil TEVA la copii cu transplant cardiac.

### **Transplant hepatic**

#### Adulți

Prima doză de Micofenolat mofetil TEVA oral trebuie să vă fie administrată la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente. Doza zilnică recomandată este de 6 comprimate (3 g substanță activă), luată în două doze separate. Aceasta înseamnă că trebuie să luați 3 comprimate dimineața, apoi 3 comprimate seara.

#### Copii

Nu există informații cu privire la utilizarea Micofenolat mofetil TEVA la copii cu transplant hepatic.

### **Mod și cale de administrare**

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă. Puteți să le luați cu sau fără alimente. Nu le rupeți sau striviți.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât aveți nevoie de imunosupresie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

### **Dacă luați mai mult Micofenolat mofetil TEVA decât trebuie**

Este important să nu luați prea multe comprimate. Mergeți imediat la cea mai apropiată unitate sanitară de urgențe sau la un medic dacă ați înghițit mai multe comprimate decât vi s-a recomandat sau dacă credeți că un copil a făcut acest lucru.

### **Dacă uitați să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Dacă ați uitat să luați medicamentul, administrați-l imediat ce vă amintiți, apoi continuați administrarea la intervalele recomandate de timp.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Micofenolat mofetil TEVA**

Nu încetați administrarea Micofenolat mofetil TEVA fiindcă vă simțiți mai bine. Este important să luați medicamentul atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Încetarea tratamentului dumneavoastră cu Micofenolat mofetil TEVA poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat. Nu încetați să luați medicamentul dumneavoastră, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Discutați imediat cu un medic dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical urgent:**

- aveți un semn de infecție, cum ar fi febra sau durerile în gât,
- manifestați învinețire sau sângerare neașteptată,
- manifestați o erupție pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultăți de respirație – puteți avea o reacție alergică gravă la medicament (cum ar fi anafilaxia, angioedemul),
- aveți scaune de culoare neagră sau însoțite de sânge sau aveți vărsături cu sânge sau particule de culoare închisă care arată precum cafeaua măcinată. Acestea pot fi semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului.

Frecvența anumitor reacții adverse depinde de organul transplantat, adică unele reacții adverse pot apărea mai frecvent sau mai puțin frecvent în funcție de măsura în care luați acest medicament pentru a împiedica organismul să respingă un transplant de inimă sau un transplant de rinichi. Pentru claritate, fiecare reacție adversă este întotdeauna inclusă cu frecvența sa cea mai mare.

#### **Alte reacții adverse**

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- infecții bacteriene, virale și/sau fungice
- infecție gravă, care poate afecta întregul organism
- scădere a numărului de globule albe sanguine, trombocite sau globule roșii sanguine, care poate crește riscul de infecții, vânătăi, hemoragie, senzația de lipsă de aer și slăbiciune
- sângerare sub piele
- creștere a numărului de globule albe sanguine
- o cantitate prea mare de acid în organism
- valori crescute ale colesterolului și/sau ale lipidelor în sânge
- valori crescute ale zahărului în sânge
- valori crescute ale potasiului în sânge, valori scăzute ale potasiului, magneziului, calciului și/sau ale fosfatului în sânge
- valori crescute ale acidului uric în sânge, gută
- senzație de neliniște, anomalii de gândire, de percepție și ale nivelului de conștientizare, depresie, senzație de anxietate, dificultăți de somn
- tensiune crescută la nivelul mușchilor, tremurat, somnolență, senzație de amețeală, durere de cap, furnicături, înțepături sau amorțeală
- bătăi accelerate ale inimii
- scădere/creștere a tensiunii arteriale, mărirea vaselor de sânge
- acumulare de lichid la nivelul plămânilor, lipsă de aer, tuse
- abdomen balonat
- vărsături, durere abdominală, diaree, greață
- constipație, indigestie, gaze (flatulență)
- scăderea apetitului alimentar

- modificări ale diferiților parametri de laborator
- inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- excrescență a pielii, erupție trecătoare pe piele, acnee
- slăbiciune musculară
- dureri articulare
- probleme la rinichi
- sânge în urină
- febră, senzație de frig, durere, senzație de slăbiciune și debilitate
- retenție de lichid în organism
- o parte a unui organ intern sau țesut care iese spre exterior printr-o porțiune slăbită a mușchilor abdominali
- durere musculară, de ceafă și de spate

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- cancer de piele sau îngroșări necanceroase ale pielii
- creștere excesivă și anormală de țesut
- scădere a numărului tuturor globulelor sanguine
- mărirea benignă a ganglionilor limfatici, modificări inflamatorii ale pielii (pseudolinfom)
- scădere în greutate
- gândire anormală
- convulsii
- modificări ale simțului gustului
- formarea unui cheag de sânge într-o venă
- inflamație a țesutului care căptușește peretele interior al abdomenului și acoperă cea mai mare parte a organelor abdominale
- ocluzie intestinală
- inflamație a colonului, care provoacă durere abdominală sau diaree (uneori provocată de citomegalovirus), ulcer la nivelul gurii și/sau stomacului și/sau al duodenului, inflamație a stomacului, esofagului și/sau a gurii și buzelor
- eructații
- căderea părului
- senzație de rău
- creștere excesivă a țesutului gingiilor
- inflamație a pancreasului, care provoacă durere severă la nivelul abdomenului și al spatelui

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)*

- infecții cu protozoare
- proliferarea țesutului limfatic, inclusiv tumori maligne
- producție insuficientă de globule roșii sanguine
- boli grave ale măduvei osoase
- acumularea de lichid limfatic în organism
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer.
- scădere a concentrației de anticorpi din sânge
- scădere severă a numărului anumitor globule albe sanguine (simptomele posibile sunt febră, durere în gât, infecții frecvente) (agranulocitoză)

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- modificări ale peretelui interior al intestinului subțire (atrofie viloză intestinală)

- inflamație gravă a membranei care acoperă creierul și măduva spinării
- inflamație gravă a inimii și a valvelor acesteia
- infecții bacteriene care provoacă de obicei o tulburare gravă la nivelul plămânilor (tuberculoză, infecție micobacteriană atipică)
- boală gravă a rinichilor (nefropatie asociată virusului BK)
- boală gravă a sistemului nervos central (leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată virusului JC)
- scădere a numărului anumitor globule albe sanguine (neutropenie)
- modificare a formei anumitor globule albe sanguine

Nu încetați să luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Micofenolat mofetil TEVA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Micofenolat mofetil TEVA**

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil.  
Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.
- Celelalte componente sunt:

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Povidonă K-30

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

#### Film

Hipromeloză (HPMC 2910)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (PEG 400)

Talc

Indigo carmin lac de aluminiu (E132)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

### **Cum arată Micfenolat mofetil TEVA și conținutul ambalajului**

Comprimare filmate

Comprimare filmate de formă ovală, de culoare mov deschis, inscripționate cu „M500” pe una dintre fețe și cealaltă față plană.

Micfenolat mofetil TEVA 500 mg comprimate filmate este disponibil în blistere din PVC-PVdC/Al, ambalate în cutii conținând 50 sau 150 de comprimate sau 50 x 1 comprimate per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

#### **Fabricanți**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

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

**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

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>