

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Myclausen 500 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por película redondos brancos.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Myclausen está indicado em associação com ciclosporina e corticosteróides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes com transplante renal, cardíaco ou do fígado alogénico.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

#### Utilização no transplante renal

##### *Adultos*

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

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

A dose recomendada de micofenolato de mofetil é de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes por dia, por via oral (até um máximo de 2 g diários). Os comprimidos só devem ser prescrito a doentes com uma superfície corporal superior a 1,5 m<sup>2</sup> numa dose de 1 g, duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Uma vez que algumas reacções adversas ocorrem com maior frequência neste grupo etário (ver secção 4.8) do que nos adultos, pode ser necessária a diminuição temporária da dose ou a interrupção do tratamento. A implementação destas medidas deve tomar em consideração factores clínicos relevantes, incluindo a severidade da reacção.

##### *População pediátrica < 2 anos*

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

#### Utilização no transplante cardíaco

##### *Adultos*

O tratamento deverá ser iniciado nos 5 dias que se seguem ao transplante. A dose recomendada em

doentes com transplante cardíaco é de 1,5 g administrada 2 vezes por dia (dose diária de 3 g).

#### *População pediátrica*

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

#### *Utilização no transplante do fígado*

##### *Adultos*

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

##### *População pediátrica*

Não existem dados disponíveis relativamente a doentes pediátricos com transplante do fígado.

#### *Utilização em populações especiais*

##### *Idosos*

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

##### *Compromisso renal*

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

##### *Compromisso hepático grave*

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

##### *Tratamento durante os episódios de rejeição*

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

##### *População pediátrica*

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

#### Modo de administração

Via oral

##### *Precauções a ter em consideração antes do manuseamento ou da administração do medicamento*

Uma vez que o micofenolato de mofetil demonstrou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, os comprimidos não devem ser esmagados.

### **4.3 Contra-indicações**

- Myclausen não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade ao micofenolato de

mofetil, ácido micofenólico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Foram observadas reacções de hipersensibilidade a Myclausen (ver secção 4.8).

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Neoplasias

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

##### Infeções

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

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

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

## Sistema sanguíneo e imunitário

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

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

Os doentes em tratamento com Myclausen devem ser avisados de que devem relatar imediatamente quaisquer indícios de infecção, aparecimento espontâneo de nódos negros, hemorragias ou qualquer outra manifestação de insuficiência da medula óssea.

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

## Gastrointestinal

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

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

## Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas combinadas de regimes que contenham imunossuppressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo, colestiramina, antibióticos), deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos e a eficácia de Myclausen (ver também secção 4.5). A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

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

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

## Populações especiais

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

## Efeitos teratogénicos

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

## Contraceção (ver secção 4.6)

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

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

## Materiais Educacionais

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

## Precauções adicionais

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

## Teor em sódio

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores quando o micofenolato de mofetil foi administrado em associação com aciclovir, em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico AMF) foram mínimas (GAMF aumentou em 8 %) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações do GAMF no plasma aumentam na presença de compromisso renal tal como as concentrações de aciclovir, existe um potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou os

seus pró-fármacos (por exemplo, valaciclovir) competirem pela secreção tubular e poderão ocorrer aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

#### Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs)

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

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

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

#### Colestiramina

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

#### Ciclosporina A

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

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

#### Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

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

#### Norfloxacina e metronidazol

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

#### Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

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

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

### Isavuconazol

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

### Telmisartan

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

### Ganciclovir

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

### Contraceptivos orais

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

### Rifampicina

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

### Sevelâmero

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

### Tacrolimus

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



micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4)

#### Vacinas vivas

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

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### Interações potenciais

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

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

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

#### Gravidez

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

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

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

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

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

dos nados vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

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

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

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

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

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

#### Amamentação

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

#### Homens

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

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

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

#### Fertilidade

O micofenolato de mofetil não afetou a fertilidade do rato macho em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistémica a esta dose representa 2-3 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 2 g/dia nos doentes com transplante renal e 1,3-2 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada de 3 g/dia nos doentes com transplante cardíaco. Num estudo sobre a fertilidade e

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### *Resumo do perfil de segurança*

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

##### *Lista tabelar de reações adversas*

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência póscomercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

**Tabela 1 Reações adversas**

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

<b>Reação Adversa</b>			
<b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Depressão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Sonolência	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Vasculopatias</b>			
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Very rare	Very rare
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Very rare	Pouco frequentes	Pouco frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes

<b>Reação Adversa</b>			
<b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Eructação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Ulceração da boca	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Very rare	Very rare
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

<b>Reação Adversa</b> <b>Classes de sistemas de órgãos</b> <b>(MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Inibidores de síntese <i>de novo</i> de purinas associados a síndrome inflamatória aguda	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

##### *Tumores malignos*

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

##### *Infeções*

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

##### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

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

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

##### *Doenças gastrointestinais*

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

### *Hipersensibilidade*

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

### *Gravidez, puerpério e condições perinatais*

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

### *Anomalias congénitas*

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

### *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

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

### *Doenças do sistema imunitário*

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

### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

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

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

### *Populações especiais*

#### *População pediátrica*

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

#### *Idosos*

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

### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação das suspeitas de reacções adversas após autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da razão benefício/risco do medicamento. É pedido aos profissionais dos cuidados de saúde que reportem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de listado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, Código ATC: LO4AA06

#### Mecanismo de acção

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

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

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

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

#### Distribuição

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



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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF.

Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestrantes dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

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

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

### Populações especiais

#### Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo) a AUC média do AMF no plasma observada em indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi 28-75 % superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou em indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média do GAMF em dose única foi 3-6 vezes superior em indivíduos com compromisso renal grave do que em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou em

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

#### Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal após o transplante, a AUC<sub>0-12 h</sub> média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC<sub>0-12 h</sub> média de GAMF no plasma foi 2-3 vezes superior em relação a doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. Pode ocorrer um aumento transitório da fracção livre da concentração plasmática do AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose de Myclausen.

#### Compromisso hepática

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

#### População pediátrica

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em 49 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 2 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral. Esta dose originou valores de AUC do AMF semelhantes aos observados em doentes adultos com transplante renal, tratados com micofenolato de mofetil numa dose de 1 g, duas vezes por dia, nos períodos de pós-transplante imediato e tardio. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários, foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

#### Idosos

A farmacocinética de micofenolato de mofetil e dos seus metabolitos não se encontra alterada em doentes idosos ( $\geq 65$  anos) quando comparada com os doentes transplantados mais jovens.

#### Doentes a tomar contraceptivos orais

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Povidona (K-30)  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)  
Dióxido de titânio (E 171)  
Macrogol 3000  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Blisters de alumínio-PVC contendo 10 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém 50 ou 150 comprimidos revestidos por película.

Alguns tamanhos de embalagens podem não ser comercializados.

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

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha  
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12  
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

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

EU/1/10/647/001-002

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

Data da primeira autorização: 7 Outubro 2010  
Data da última renovação: 27 Maio 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Myclausen 250 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula, dura.

Cápsulas brancas, oblongas

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Myclausen está indicado em associação com ciclosporina e corticosteróides na profilaxia da rejeição aguda do transplante em doentes com transplante renal, cardíaco ou do fígado alogénico.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

#### Utilização no transplante renal

##### *Adultos*

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

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

A dose recomendada de micofenolato de mofetil é de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes por dia, por via oral (até um máximo de 2 g diários). As cápsulas só deverão ser prescritas a doentes com uma superfície corporal mínima de 1.25 m<sup>2</sup>. A doentes com uma superfície corporal de 1.25 m<sup>2</sup> a 1.5 m<sup>2</sup> pode ser prescrito micofenolato de mofetil em cápsulas a uma dose de 750 mg duas vezes por dia (dose diária de 1.5 g). A doentes com uma superfície corporal superior a 1.5 m<sup>2</sup> pode ser prescrito micofenolato de mofetil em cápsulas a uma dose de 1 g duas vezes por dia (dose diária de 2 g). Uma vez que algumas reacções adversas ocorrem com maior frequência neste grupo etário (ver secção 4.8) do que nos adultos, pode ser necessária a diminuição temporária da dose ou a interrupção do tratamento. A implementação destas medidas deve tomar em consideração factores clínicos relevantes, incluindo a severidade da reacção.

##### *População pediátrica < 2 anos*

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

#### Utilização no transplante cardíaco

### *Adultos*

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

### *População pediátrica*

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

### Utilização no transplante do fígado

#### *Adultos*

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

#### *População pediátrica*

Não existem dados disponíveis relativamente a doentes pediátricos com transplante do fígado.

### Utilização em populações especiais

#### Idosos

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

#### Compromisso renal

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

#### Compromisso hepático grave

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

### Tratamento durante os episódios de rejeição

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

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral

#### *Precauções a ter em consideração antes do manuseamento ou da administração do medicamento*

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

água; lave os olhos com água limpa em abundância.

### 4.3 Contra-indicações

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

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Neoplasias

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

#### Infeções

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

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

Existem casos publicados de bronquiectasias em adultos e crianças em tratamento com Micofenolato de mofetil em associação com outros imunossupressores. Em alguns destes casos, a troca de Micofenolato de mofetil por um imunossupressor alternativo levou a uma melhoria dos sintomas respiratórios. O risco de bronquiectasias pode estar associado à hipogamaglobulinemia ou a um efeito

direto sobre o pulmão. Foram também notificados casos isolados de doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Recomenda-se investigação dos casos em que os doentes desenvolvam sintomas pulmonares persistentes, tais como tosse e dispneia.

### Sistema sanguíneo e imunitário

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

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

Os doentes em tratamento com Myclausen devem ser avisados de que devem relatar imediatamente quaisquer indícios de infecção, aparecimento espontâneo de nódos negros, hemorragias ou qualquer outra manifestação de insuficiência da medula óssea.

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

### Gastrointestinal

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

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

### Interações

Dever-se-á ter precaução aquando da troca de terapêuticas combinadas de regimes que contenham imunossuppressores, que interferem na recirculação entero-hepática do AMF, por exemplo ciclosporina, para outros que não tenham este efeito, por exemplo tacrolímus, sirolímus, belatacept, ou vice-versa, pois isto pode resultar em alterações na exposição ao AMF. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do AMF (por exemplo, colestiramina, antibióticos) deverão ser utilizados com precaução devido ao seu potencial em reduzir os níveis plasmáticos e a eficácia de Myclausen (ver também secção 4.5). A monitorização terapêutica do fármaco AMF poderá ser apropriada quando trocar a terapêutica de associação (por exemplo, de ciclosporina para tacrolímus ou vice-versa) ou para assegurar imunossupressão adequada em doentes com risco imunológico elevado (por exemplo, risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento com interação).

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



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

### Populações especiais

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

### Efeitos teratogénicos

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

### Contraceção (ver secção 4.6)

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

Para aconselhamento sobre contraceção nos homens, ver secção 4.6.

### Materiais Educacionais

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

### Precauções adicionais

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

### Teor em sódio

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Aciclovir

Observaram-se concentrações plasmáticas de aciclovir superiores quando o micofenolato de mofetil foi administrado em associação com aciclovir, em comparação com a administração de aciclovir isoladamente. As alterações na farmacocinética do GAMF (glucoronido fenólico AMF) foram

mínimas (GAMF aumentou em 8 %) e não foram consideradas clinicamente significativas. Uma vez que as concentrações do GAMF no plasma aumentam na presença de compromisso renal tal como as concentrações de aciclovir, existe um potencial para o micofenolato de mofetil e o aciclovir, ou os seus pró-fármacos (por exemplo, valaciclovir) competirem pela secreção tubular e poderão ocorrer aumentos das concentrações de ambas as substâncias.

#### Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs)

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

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

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

#### Colestiramina

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

#### Ciclosporina A

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

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

#### Ciprofloxacina ou amoxicilina mais ácido clavulânico

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

#### Norfloxacina e metronidazol

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

### Trimetoprim/sulfametoxazol

Não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade do AMF.

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

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

### Isavuconazol

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

### Telmisartan

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

### Ganciclovir

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

### Contraceptivos orais

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

### Rifampicina

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

### Sevelâmero

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

### Tacrolimus

Em doentes com transplante do fígado a iniciarem micofenolato de mofetil e tacrolimus, a  $AUC$  e  $C_{max}$  do AMF, o metabolito activo de micofenolato de mofetil, não foram afetadas significativamente pela co-administração com tacrolimus. Por outro lado, verificou-se um aumento de aproximadamente

20 % na AUC do tacrolimus quando doses múltiplas de micofenolato de mofetil (1,5 g duas vezes por dia) foram administradas a doentes com transplante hepático em tratamento com tacrolimus. No entanto, em doentes com transplante renal, a concentração de tacrolimus não parece ser alterada por micofenolato de mofetil (ver também secção 4.4)

#### Vacinas vivas

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

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### Interações potenciais

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

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

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

#### Gravidez

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

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

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

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

- Foram notificados abortos espontâneos em 45 a 49 % das mulheres grávidas expostas ao micofenolato de mofetil, em comparação a uma taxa notificada entre 12 e 33 % em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil.

- Tendo por base notificações publicadas na literatura, ocorreram malformações em 23 a 27 % dos nados vivos, em mulheres expostas ao micofenolato de mofetil durante a gravidez (em comparação com 2 a 3 % dos nados vivos na população geral e de, aproximadamente, 4 a 5 % dos nados vivos em doentes com transplantes de órgãos sólidos, tratadas com outros imunossuppressores que não micofenolato de mofetil).

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

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

Adicionalmente, ocorreram notificações isoladas das seguintes malformações:

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

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

#### Amamentação

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

#### Homens

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

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

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

#### Fertilidade

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### *Resumo do perfil de segurança*

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

##### *Lista tabelar de reações adversas*

As reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência póscomercialização estão listadas na Tabela 1, por classe de sistemas de órgãos MedDRA, pela frequência de ocorrência. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os doentes de transplante renal, hepático e cardíaco.

**Tabela 1 Reações adversas**

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

<b>Reação Adversa</b>			
<b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Aplasia dos glóbulos vermelhos puros	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Depressão da medula óssea	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Equimoses	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Leucocitose	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Pseudolinfoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Acidose	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipercolesterolemia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hiperglicemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipercaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hiperlipidemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Hipocalcemia	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Hiperuricemia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Gota	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Diminuição de peso	Frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Estado confusional	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Depressão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Insónia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Ansiedade	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pensamento anormal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Tonturas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertonia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Parestesia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Sonolência	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Tremor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Convulsões	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
Taquicardia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Vasculopatias</b>			
Hipertensão	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipotensão	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocele	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Trombose venosa	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vasodilatação	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Bronquiectasia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	Very rare	Very rare

<b>Reação Adversa</b>			
<b>Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Derrame pleural	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Fibrose pulmonar	Very rare	Pouco frequentes	Pouco frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Distensão abdominal	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Colite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispepsia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Esofagite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Eructação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Flatulência	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Gastrite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Úlcera gastrointestinal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hiperplasia gengival	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Íleo	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Ulceração da boca	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Estomatite	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipogamaglobinemia	Pouco frequentes	Very rare	Very rare
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Lactato desidrogenase aumentada no sangue	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes
Enzimas hepáticas aumentadas	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hepatite	Frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Acne	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Alopecia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertrofia cutânea	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Artralgia	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Fraqueza muscular	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Creatinina sérica aumentada	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Ureia sérica aumentada	Pouco frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hematúria	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
Insuficiência renal	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Astenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Arrepios	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes



<b>Reação Adversa</b> <b>Classes de sistemas de órgãos</b> <b>(MedDRA)</b>	<b>Transplante renal</b>	<b>Transplante hepático</b>	<b>Transplante cardíaco</b>
	Frequência	Frequência	Frequência
Edema	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Hérnia	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Indisposição	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Inibidores de síntese <i>de novo</i> de purinas associados a síndrome inflamatória aguda	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes

### *Descrição de reações adversas selecionadas*

#### Tumores malignos

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

#### *Infeções*

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

#### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

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

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

#### *Doenças gastrointestinais*

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

doentes com diarreia relacionada com micofenolato de mofetil revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (ver secção 4.4).

#### *Hipersensibilidade*

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

#### *Gravidez, puerpério e condições perinatais*

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

#### *Anomalias congénitas*

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

#### *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

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

#### *Doenças do sistema imunitário*

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

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

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

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

#### *Populações especiais*

##### *População pediátrica*

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

##### *Idosos*

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

#### *Notificação de suspeitas de reacções adversas*

A notificação das suspeitas de reacções adversas após autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da razão benefício/risco do medicamento. É pedido aos profissionais

dos cuidados de saúde que reportem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de listado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, Código ATC: LO4AA06

#### Mecanismo de acção

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

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

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

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

#### Distribuição

Como resultado do ciclo entero-hepático, aumentos secundários da concentração de AMF no plasma

são observados geralmente a 6-12 horas aproximadamente após a administração da dose. A administração concomitante da colestiramina (4 g três vezes por dia) está associada a uma redução de 40 % da AUC do AMF o que indica que existe uma significativa recirculação entero-hepática. Em concentrações clínicas relevantes, o AMF liga-se em 97 % à albumina plasmática. No período inicial após o transplante (< 40 dias após o transplante), os doentes com transplante renal, cardíaco ou hepático apresentaram AUC médias do AMF cerca de 30% inferiores e  $C_{max}$  cerca de 40% inferiores relativamente às observadas no período tardio após o transplante (3 - 6 meses após o transplante).

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

Nas concentrações clínicas encontradas, o AMF e o GAMF não são removidos por hemodiálise. No entanto, em concentrações plasmáticas elevadas de GAMF (> 100 µg/ml), são removidas pequenas quantidades de GAMF.

Ao interferir com a recirculação entero-hepática do fármaco, os sequestrantes dos ácidos biliares, como a colestiramina, reduzem a AUC do AMF (ver secção 4.9).

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

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

### Populações especiais

#### Compromisso renal

Num estudo de dose única (6 indivíduos/grupo) a AUC média do AMF no plasma observada em

indivíduos com compromisso renal crónico grave (taxa de filtração glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi 28-75 % superior às médias observadas em indivíduos saudáveis normais ou em indivíduos com menor grau de compromisso renal. A AUC média do GAMF em dose única foi 3-6 vezes superior em indivíduos com compromisso renal grave do que em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou em indivíduos saudáveis e normais, de acordo com a eliminação renal conhecida do GAMF. A administração de doses múltiplas de micofenolato de mofetil em doentes com compromisso renal crónico grave não foi estudada. Não existem dados disponíveis referentes a doentes com transplante cardíaco ou do fígado com compromisso renal crónico grave.

#### Função tardia do enxerto renal

Em doentes com função tardia do enxerto renal após o transplante, a AUC<sub>0-12 h</sub> média do AMF foi comparável à observada em doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. A AUC<sub>0-12 h</sub> média de GAMF no plasma foi 2-3 vezes superior em relação a doentes sem função tardia do enxerto após o transplante. Pode ocorrer um aumento transitório da fracção livre da concentração plasmática do AMF em doentes com função tardia do enxerto renal. Não parece ser necessário ajuste da dose de Myclausen.

#### Compromisso hepático

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

#### População pediátrica

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos em 49 doentes pediátricos com transplante renal (com idades entre 2 e 18 anos), submetidos a tratamento com 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato de mofetil, duas vezes por dia, por via oral. Esta dose originou valores de AUC do AMF semelhantes aos observados em doentes adultos com transplante renal, tratados com micofenolato de mofetil numa dose de 1 g, duas vezes por dia, nos períodos de pós-transplante imediato e tardio. Os valores da AUC do AMF nos vários grupos etários, foram similares nos períodos de pós-transplante imediato e tardio.

#### Idosos

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

#### Doentes a tomar contraceptivos orais

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

*in vitro* para detecção de mutações genéticas não demonstraram a existência de actividade genotóxica.

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

#### Conteúdo da cápsula

Amido pré-gelatinizado (milho)

Croscarmelose sódica

Povidona (K-30)

Estearato de magnésio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

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

Armazenar abaixo de 30 °C.

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

Blisters de alumínio-PVC contendo 10 cápsulas.

Cada embalagem contém 100 ou 300 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha  
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12  
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

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

EU/1/10/647/003-004

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

Data da primeira autorização: 7 Outubro 2010  
Data da última renovação: 27 Maio 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E EXIGÊNCIAS DA AUTORIZAÇÃO DE MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

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

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

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

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

O material educacional para o profissional de saúde deve conter:

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

O pacote de informação para o doente deve conter:

- O Folheto Informativo

- Guia para os doentes

Os materiais educacionais devem ser implementados dentro de quatro meses após a conclusão deste procedimento e deve conter os seguintes elementos chave:

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

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

Adicionalmente, o texto referente às mulheres deve explicar os requisitos relativos à realização do teste de gravidez antes e durante a terapêutica com micofenolato de mofetil; incluindo o aconselhamento para dois testes de gravidez negativos antes do início da terapêutica e a importância do momento em que devem ser realizados. Irá também ser explicada a necessidade para testes de gravidez subsequentes durante o tratamento.

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

Adicionalmente, um questionário de gravidez de seguimento deverá ser acordado com as Autoridades Competentes Nacionais, incluindo detalhes de exposição durante a gravidez, tempos e dosagens,

duração da terapêutica antes e durante a gravidez, fármacos em associação, riscos teratogénicos conhecidos e detalhes completos de malformações congénitas, e implementado dentro de quatro meses após a conclusão deste procedimento.

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

## **A. ROTULAGEM**

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

Myclausen 500 mg comprimidos revestidos por película  
Micofenolato de mofetil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil

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

50 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Os comprimidos revestidos por película Myclausen devem ser manuseados com cuidado  
Não parta ou esmague os comprimidos

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

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

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

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

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

EU/1/10/647/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

myclausen 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

Myclausen 500 mg comprimidos  
Micofenolato de mofetil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

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

150 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Os comprimidos revestidos por película Myclausen devem ser manuseados com cuidado  
Não parta ou esmague os comprimidos

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

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



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

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

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

EU/1/10/647/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

myclausen 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

**LÂMINA DO BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Myclausen 500 mg comprimidos revestidos por película  
Micofenolato de mofetil

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

Passauer Pharma GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

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

Myclausen 250 mg cápsulas duras  
Micofenolato de mofetil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil

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

100 cápsulas duras  
300 cápsulas duras

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

As cápsulas Myclausen devem ser manuseadas com cuidado.  
Não abra nem esmague as cápsulas, e não respire o pó contido nas mesmas, nem permita o contacto com a pele.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Armazenar abaixo de 30 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO**

**UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

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

EU/1/10/647/003 (100 cápsulas duras)  
EU/1/10/647/004 (300 cápsulas duras)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

myclausen 250 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

**LÂMINA DO BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Myclausen 250 mg cápsulas duras  
Micofenolato de mofetil

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

Passauer Pharma GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Myclausen 500 mg comprimidos revestidos por película Micofenolato de mofetil

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento dado que contém informações importantes para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Si tiver algum efeito indesejáveis, contacte o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos indesejáveis não apresentados neste folheto. Ver secção 4.

#### **O que há neste folheto:**

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

#### **1. O que é Myclausen e para que é utilizado**

Myclausen contém micofenolato de mofetil.

- Este pretence a um grupo de medicamentos denominados “imunossupressores”. Myclausen é usado para prevenir que o seu organismo rejeite um órgão transplantado.
- Um rim, coração ou fígado.

Myclausen deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- ciclosporina e corticosteroides.

#### **2. O que necessita de saber antes de tomar Myclausen**

##### **ADVERTÊNCIA**

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

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções.

Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

##### **Não tome Myclausen:**

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

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o

seu médico ou farmacêutico antes de tomar Myclausen.

### **Advertências e precauções**

Fale imediatamente com o seu médico antes de iniciar o tratamento com Myclausen:

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

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

### **O efeito da luz solar**

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

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

### **Crianças**

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos de idade porque não podem ser feitas recomendações de dose devido aos dados limitados de eficácia e segurança para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Myclausen**

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

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

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

### **Vacinas**

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

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

### **Myclausen com alimentos e bebidas**



Alimentos e bebidas não tem efeito no seu tratamento com Myclausen.

### **Contraceção em mulheres a tomar Myclausen**

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

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

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

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

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

### **Contraceção em homens a tomar Myclausen**

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

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

### **Gravidez e amamentação**

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

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

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

### **Gravidez**

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

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início

do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

### **Amamentação**

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

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

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

### **Myclausen contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio"

## **3. Como tomar Myclausen**

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

### **Quanto tomar**

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

### **Transplante renal**

#### Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 3 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 4 comprimidos (2 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 2 comprimidos de manhã e depois 2 comprimidos à noite.

#### Crianças idade entre 2 e 18 anos

- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal medida por metros quadrados ou "m<sup>2</sup>"). A dose recomendada é de 600 mg/m<sup>2</sup>, ingerida duas vezes por dia.

### **Transplante cardíaco**

#### Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 6 comprimidos (3 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos de manhã e depois 3 comprimidos à noite.

#### Crianças

- Não existe informação sobre a utilização de Myclausen em crianças com um transplante cardíaco.

### **Transplante hepático**

#### Adultos

- A primeira dose oral de Myclausen ser-lhe-á administrada pelo menos 4 dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir medicamentos.
- A dose diária é de 6 comprimidos (3 g do medicamento) ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos de manhã e depois 3 comprimidos à noite.

#### Crianças

- Não existe informação sobre a utilização de Myclausen em crianças com um transplante

hepático.

### **Como tomar Myclausen**

- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Não parta nem esmague os comprimidos.

### **Se tomar mais Myclausen do que deveria**

Se tomar mais Myclausen do que deveria fale imediatamente com um médico ou dirija-se a um hospital. Faça também isto se alguém tomou o seu medicamento acidentalmente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Myclausen**

Se em alguma situação se tiver esquecido de tomar o seu medicamento, tome-o assim que se lembrar. Depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Myclausen**

Não pare de tomar Myclausen exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Fale imediatamente com um médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:**

- tem um sinal de infeção, como por exemplo febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como por exemplo anafilaxia, angioedema).

### **Problemas comuns**

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou vermelhos no sangue, infeções e vómitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

As crianças podem ter maior probabilidade do que os adultos para apresentarem alguns efeitos indesejáveis. Estes incluem diarreia, infeções, menos glóbulos brancos e menos glóbulos vermelhos no sangue.

### **Combate às infeções**

Myclausen reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as infeções. Isto significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infeções. Isto inclui infeções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

### **Linfoma e cancro da pele**

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossupressores), um número muito pequeno de doentes que tomou Myclausen desenvolveu cancro do tecido linfóide e da pele.

### **Efeitos indesejáveis gerais**

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Estes incluem reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

#### **Problemas de pele**, tais como:

- acne, herpes, zona, hipertrofia cutânea, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

#### **Problemas urinários**, tais como:

- sangue na urina.

#### **Problemas do aparelho digestivo e boca**, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca
- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias
- doenças hepáticas
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

#### **Problemas do sistema nervoso**, tais como:

- tonturas, sonolência ou dormência
- tremores, espasmos musculares, convulsões
- ansiedade ou depressão, alterações de humor ou psicológicas.

#### **Problemas do coração e vasos sanguíneos**, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados, dilatação dos vasos sanguíneos.

#### **Problemas dos pulmões**, tais como:

- pneumonia, bronquite
- falta de ar, tosse, o que pode dever-se a bronquioectasias (uma condição em que as vias pulmonares estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrização do tecido pulmonar). Fale com o seu médico, caso observe tosse persistente ou falta de ar
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax
- problemas de sinusite.

#### **Outros problemas**, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódoas negras.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Myclausen**

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Myclausen**

O componente activo é o micofenolato de mofetil. Cada comprimido contém 500 mg de micofenolato de mofetil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina, polividona (K-30), croscarmelose sódica, estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado), dióxido de titânio (E 171), macrogol 3000, talco

### **Qual o aspecto de Myclausen e conteúdo da embalagem**

Comprimidos brancos redondos revestidos por película.

Myclausen 500 mg comprimidos revestidos por película encontra-se disponível em blisters de PVC-alumínio contendo 10 comprimidos. Cada embalagem contém 50 ou 150 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

### **Fabricante**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland/Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

#### **Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,  
Vokietija  
Tel: +49(0)3074460-11

#### **България**

Passauer Pharma GmbH,  
Германия  
Тел: +49(0)3074460-11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

**Česká republika**

Pharmagen CZ, s.r.o.  
Česká republika  
Tel: +420 721 137 749

**Danmark**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-11

**Deutschland**

ARisto Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: ++49 3071094-4200

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ελλάδα**

YAS Pharma L.P.  
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10  
151 25 Μαρούσι,  
Αθήνα - Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210-6194190

**España**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemania  
Tel: +49(0)3074460-11

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-11

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Þýskaland  
Sími: +49(0)3074460-11

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,  
Németország  
Tel: +49(0)3074460-11

**Malta**

Passauer Pharma GmbH,  
Il-Ġermanja  
Tel: +49(0)3074460-11

**Nederland**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-11

**Österreich**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-11

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-11

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-11

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

**Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &  
3ος όροφος  
6042, Λάρνακα, Κύπρος  
Τηλ.: +357-24-638833

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Latvija**

Passauer Pharma GmbH,  
Vācija  
Tel: +49(0)3074460-11

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

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

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

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Myclausen 250 mg cápsulas duras Micofenolato de mofetil

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento dado que contém informações importantes para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Si tiver algum efeito indesejáveis, contacte o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos indesejáveis não apresentados neste folheto. Ver secção 4.

#### **O que há neste folheto:**

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

#### **1. O que é Myclausen e para que é utilizado**

Myclausen contém micofenolato de mofetil.

- Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossupressores”. Myclausen é usado para prevenir que o seu organismo rejeite um órgão transplantado.

- Um rim, coração ou fígado.

Myclausen deve ser usado em conjunto com outros medicamentos:

- ciclosporina e corticosteroides.

#### **2. O que necessita de saber antes de tomar Myclausen**

##### **ADVERTÊNCIA**

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

O seu médico irá falar consigo e dar-lhe informação escrita, particularmente sobre os efeitos do micofenolato nos bebés em gestação. Leia a informação cuidadosamente e siga as instruções.

Caso não perceba perfeitamente estas instruções, por favor peça ao seu médico que as explique novamente antes de tomar micofenolato. Veja também informação adicional nesta secção em “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”.

##### **Não tome Myclausen:**

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

Não tome este medicamento se alguma das situações se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o



seu médico ou farmacêutico antes de tomar Myclausen.

### **Advertências e precauções**

Fale imediatamente com o seu médico antes de iniciar o tratamento com Myclausen:

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

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

### **O efeito da luz solar**

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

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

### **Crianças**

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos de idade porque não podem ser feitas recomendações de dose devido aos dados limitados de eficácia e segurança para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Myclausen**

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

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

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

### **Vacinas**

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

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

### **Myclausen com alimentos e bebidas**

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

### **Contraceção em mulheres a tomar Myclausen**

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

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

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

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

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

### **Contraceção em homens a tomar Myclausen**

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

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

### **Gravidez e amamentação**

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

- Planeia engravidar.
- Um dos seus períodos faltou ou pensa que um dos seus períodos faltou, ou tem sangramento menstrual anormal, ou suspeita que está grávida.
- Tiver relações sexuais sem utilizar métodos de contraceção eficazes.  
Caso fique grávida durante o tratamento com micofenolato, tem de informar o seu médico imediatamente. No entanto, continue a tomar Myclausen até ver o seu médico.

### **Gravidez**

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

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de apresentar um teste de gravidez negativo antes do início

do tratamento e tem de seguir os conselhos de contraceção prestados pelo seu médico. O seu médico pode pedir mais do que um teste para se assegurar que não está grávida antes do início do tratamento.

### **Amamentação**

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

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

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

### **Myclausen contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio"

## **3. Como tomar Myclausen**

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

### **Quanto tomar**

A quantidade que toma depende do tipo de transplante que fez. As doses habituais são mostradas em baixo. O tratamento irá prosseguir enquanto precisar de prevenir a rejeição do órgão transplantado.

### **Transplante renal**

#### Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 3 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 8 cápsulas (2 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 4 cápsulas de manhã e depois 4 cápsulas à noite.

#### Crianças idade entre 2 e 18 anos

- A dose a administrar irá variar com o tamanho da criança.
- O médico decidirá qual a dose mais apropriada com base no peso e altura do seu filho (área de superfície corporal medida por metros quadrados ou "m<sup>2</sup>"). A dose recomendada é de 600 mg/m<sup>2</sup>, ingerida duas vezes por dia.

### **Transplante cardíaco**

#### Adultos

- A primeira dose é administrada nos primeiros 5 dias após a operação de transplante.
- A dose diária é de 12 cápsulas (3 g do medicamento), ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas de manhã e depois 6 cápsulas à noite.

#### Crianças

- Não existe informação sobre a utilização de Myclausen em crianças com um transplante cardíaco.

### **Transplante hepático**

#### Adultos

- A primeira dose oral de Myclausen ser-lhe-á administrada pelo menos 4 dias após a operação de transplante, assim que for capaz de engolir medicamentos.
- A dose diária é de 12 cápsulas (3 g do medicamento) ingeridas em 2 tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas de manhã e depois 6 cápsulas à noite.

#### Crianças

- Não existe informação sobre a utilização de Myclausen em crianças com um transplante

hepático.

### **Como tomar Myclausen**

- Engula as cápsulas inteiras com um copo de água.
- Não parta nem esmague as cápsulas.
- Não tome uma cápsula que esteja partida, aberta ou fendida.

Tome cuidado para não deixar que o pó de uma cápsula partida entre para os seus olhos ou boca.

- Se tal acontecer, lave abundantemente com água.

Tome cuidado para não deixar que o pó de uma cápsula partida entre em contacto com a sua pele.

- Se tal acontecer, lave abundantemente a área com sabão e água.

### **Se tomar mais Myclausen do que deveria**

Se tomar mais Myclausen do que deveria fale imediatamente com um médico ou dirija-se a um hospital. Faça também isto se alguém tomou o seu medicamento acidentalmente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Myclausen**

Se em alguma situação se tiver esquecido de tomar o seu medicamento, tome-o assim que se lembrar. Depois continue a tomá-lo como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Myclausen**

Não pare de tomar Myclausen exceto se tiver indicações do seu médico em contrário. Se parar o tratamento pode aumentar a probabilidade de rejeição do órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Fale imediatamente com um médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:**

- tem um sinal de infeção, como por exemplo febre ou dor de garganta
- tem o aparecimento inesperado de qualquer nódoa negra ou hemorragia
- tem uma erupção cutânea, inchaço da cara, lábios, língua ou garganta, com dificuldade em respirar – pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento (como por exemplo anafilaxia, angioedema).

### **Problemas comuns**

Alguns dos problemas mais comuns são diarreia, menos glóbulos brancos ou vermelhos no sangue, infeções e vômitos. O seu médico pedir-lhe-á, com regularidade, análises ao sangue para detetar quaisquer alterações:

- no número de células sanguíneas ou sinais de infeções

As crianças podem ter maior probabilidade do que os adultos para apresentarem alguns efeitos indesejáveis. Estes incluem diarreia, infeções, menos glóbulos brancos e menos glóbulos vermelhos no sangue.

### **Combate às infeções**

Myclausen reduz as defesas do seu organismo. Isto serve para evitar que rejeite o transplante. Como resultado, o seu organismo não estará em tão boas condições como é normal para combater as

infecções. Isto significa que ficará mais sujeito do que habitualmente a contrair infecções. Isto inclui infecções do cérebro, pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e sistema urinário.

### **Linfoma e cancro da pele**

À semelhança do que pode acontecer com os doentes que tomam este tipo de medicamentos (imunossupressores), um número muito pequeno de doentes que tomou Myclausen desenvolveu cancro do tecido linfoide e da pele.

### **Efeitos indesejáveis gerais**

Pode manifestar efeitos indesejáveis gerais que afetam todo o organismo. Estes incluem reações alérgicas graves (tais como anafilaxia, angioedema), febre, sensação de muito cansaço, dificuldade em dormir, dores (tais como dores de estômago, dores no peito, dores articulares ou musculares), dores de cabeça, sintomas de gripe e inchaço.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

### **Problemas de pele**, tais como:

- acne, herpes, zona, hipertrofia cutânea, queda de cabelo, erupção na pele, comichão.

### **Problemas urinários**, tais como:

- sangue na urina.

### **Problemas do aparelho digestivo e boca**, tais como:

- inchaço das gengivas e feridas na boca
- inflamação do pâncreas, cólon ou estômago
- doenças gastrointestinais, incluindo hemorragias
- doenças hepáticas
- diarreia, prisão de ventre, náuseas, indigestão, perda de apetite, gases.

### **Problemas do sistema nervoso**, tais como:

- tonturas, sonolência ou dormência
- tremores, espasmos musculares, convulsões
- ansiedade ou depressão, alterações de humor ou psicológicas.

### **Problemas do coração e vasos sanguíneos**, tais como:

- alterações da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados, dilatação dos vasos sanguíneos.

### **Problemas dos pulmões**, tais como:

- pneumonia, bronquite
- falta de ar, tosse, o que pode dever-se a bronquioectasias (uma condição em que as vias pulmonares estão anormalmente dilatadas) ou fibrose pulmonar (cicatrização do tecido pulmonar). Fale com o seu médico, caso observe tosse persistente ou falta de ar
- líquido nos pulmões ou dentro do tórax
- problemas de sinusite.

### **Outros problemas**, tais como:

- perda de peso, gota, açúcar elevado no sangue, hemorragias, nódulos negros.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Myclausen**

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

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

Armazenar abaixo de 30 °C.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Myclausen**

O componente activo é o micofenolato de mofetil. Cada cápsula contém 250 mg de micofenolato de mofetil

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula:

Amido pré-gelatinizado (milho), croscarmelose sódica, povidona (K30), estearato de magnésio

Invólucro da cápsula:

Gelatina, dióxido de titânio (E 171)

### **Qual o aspecto de Myclausen e conteúdo da embalagem**

Cápsulas brancas, oblongas.

Myclausen 250 mg cápsulas encontra-se disponível em blisters de PVC-alumínio contendo 10 cápsulas. Cada embalagem contém 100 ou 300 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemanha

### **Fabricante**

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

#### **Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

**България**

Passauer Pharma GmbH,  
Германия  
Тел: +49(0)3074460-11

**Česká republika**

Pharmagen CZ, s.r.o.  
Česká republika  
Tel: +420 721 137 749

**Danmark**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-11

**Deutschland**

Aristo Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49 3071094-4200

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ελλάδα**

YAS Pharma L.P.  
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10  
151 25 Μαρούσι,  
Αθήνα - Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210-6194190

**España**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemania  
Tel: +49(0)3074460-11

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-11

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Þýskaland  
Sími: +49(0)3074460-11

**Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

**Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,  
Németország  
Tel: +49(0)3074460-11

**Malta**

Passauer Pharma GmbH,  
Il-Ġermanja  
Tel: +49(0)3074460-11

**Nederland**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-11

**Österreich**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-11

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-11

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-11

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

**Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &  
3ος όροφος  
6042, Λάρνακα, Κύπρος  
Τηλ.: +357-24-638833

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Latvija**

Passauer Pharma GmbH,  
Vācija  
Tel: +49(0)3074460-11

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

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

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



**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S)  
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para micofenolato de mofetil, ácido micofenólico, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura relativos à excreção de ácido micofenólico no leite humano, o PRAC considera que a excreção de ácido micofenólico no leite humano é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm micofenolato de mofetil, ácido micofenólico deve ser alterada em conformidade.

Após ter revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a micofenolato de mofetil, ácido micofenólico, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) micofenolato de mofetil, ácido micofenólico se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.