

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micofenolat mofetil Sandoz 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,083 mmol (1,90 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, de culoarea lavandei, cu ambele suprafețe plane.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Micofenolat mofetil Sandoz este indicat în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi pentru profilaxia rejektului acut de grefă, la pacienții cărora li s-a efectuat transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Micofenolat mofetil Sandoz trebuie inițiat și continuat de către medici specialiști, cu experiență în efectuarea transplanturilor.

Doze

##### *Utilizarea în transplantul renal*

Adulți

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

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

Doza recomandată de micofenolat de mofetil este de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrată oral de două ori pe zi (până la maxim 2 g pe zi). Micofenolat mofetil Sandoz trebuie prescris numai la pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 1,5 m<sup>2</sup>, în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.8), comparativ cu adulții, poate fi necesară

reducerea temporară a dozei sau întreruperea administrării medicamentului; pentru aceasta trebuie să luați în considerare factorii clinici relevanți incluzând severitatea reacției adverse.

#### Copii (< 2 ani)

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea administrării la copii cu vârsta sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări privind administrarea dozelor și, ca urmare, nu este recomandată utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă.

#### *Utilizarea în transplantul cardiac*

##### Adulți

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

##### Copii și adolescenți

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

#### *Utilizarea în transplantul hepatic*

##### Adulți

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

##### Copii și adolescenți

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

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### Vârstnici

Doza recomandată vârstnicilor este de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal și de 1,5 g administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic.

#### *Insuficiența renală*

La pacienții cu transplant renal și insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g administrate de două ori pe zi. De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care prezintă postoperator întârzierea reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

#### *Insuficiența hepatică severă*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu transplant renal cu afectare severă a parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și afectare severă a parenchimului hepatic.

#### *Tratamentul în timpul episoadelor de rejet*

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

## Copii și adolescenți

Pentru copiii și adolescenții la care s-a efectuat transplant nu sunt disponibile date cu privire la tratamentul rejetului de organ primar sau refractar.

## Mod de administrare

Administrare orală.

*Precauții care trebuie luate în considerare înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*  
Deoarece micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, comprimatele de Micofenolat mofetil Sandoz nu trebuie zdrobite.

## **4.3 Contraindicații**

- Micofenolatul de mofetil nu trebuie administrat pacienților cu hipersensibilitate la micofenolatul de mofetil, acidul micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Au fost observate reacții de hipersensibilitate la micofenolatul de mofetil (vezi pct. 4.8).
- Micofenolatul de mofetil nu trebuie administrat la femeile fertile care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).
- Pentru a preveni utilizarea neintenționată în timpul sarcinii, tratamentul cu micofenolat de mofetil nu trebuie inițiat la femeile fertile fără a efectua un test de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Micofenolatul de mofetil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat pentru prevenirea rejetului de transplant (vezi pct. 4.6).
- Micofenolatul de mofetil nu trebuie administrat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

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

### Neoplasm

Pacienților cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, incluzând micofenolat de mofetil, prezintă risc crescut de a dezvolta limfoame și alte tumori maligne, în special la nivel cutanat (vezi pct. 4.8). Riscul de apariție pare a fi legat mai degrabă de intensitatea și durata imunosupresiei, decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a neoplasmului cutanat, expunerea la lumina solară și radiațiile ultraviolete (UV) trebuie limitată prin purtarea de îmbrăcăminte protectoare și utilizarea unei creme cu factor de protecție mare.

### Infecții

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de infecții cu germeni oportuniști (bacteriene, fungice, virale sau protozoare), infecții care pot fi letale sau care pot evolua către sepsis (vezi pct. 4.8). Aceste infecții includ reactivarea virală latentă, precum hepatita B sau reactivarea hepatitei C și infecții determinate de poliomavirus (neuropatie asociată cu virusul BK, JC asociind leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)). Au fost raportate cazuri de hepatită ca urmare a reactivării hepatitei B sau hepatitei C în cazul pacienților cu antecedente, tratați cu imunosupresoare. Aceste infecții sunt deseori aflate în relație cu o evoluție letală și medicul trebuie să diferențieze pacienții imunodeprimați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor B și T, prin urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19. Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Micofenolat mofetil Sandoz trebuie luată în considerare în cazurile de COVID-19 semnificativ clinic.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil concomitent cu alte imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. În unele dintre aceste cazuri, înlocuirea tratamentului cu micofenolat de mofetil cu un imunosupresor alternativ a determinat normalizarea nivelului seric de imunoglobulină G (IgG). La pacienții care utilizează micofenolat de mofetil și care manifestă infecții recurente trebuie să li se măsoare nivelurile serice ale imunoglobulinelor. În caz de

hipogamaglobulinemie susținută, dovedită clinic, trebuie inițiată acțiunea adecvată clinic, luând în considerare efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

Au fost publicate rapoarte de bronșiectazii la adulții și copiii care au primit micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. În unele dintre aceste cazuri, înlocuirea tratamentului cu micofenolat de mofetil cu un alt imunosupresor a determinat îmbunătățirea simptomelor respiratorii. Riscul de bronșiectazii poate fi corelat cu hipogamaglobulinemia sau cu un efect direct asupra plămânului. De asemenea, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții care manifestă simptome pulmonare persistente, precum tuse și dispnee, să fie investigați.

#### Sistemul hematologic și imunitar

Pacienții tratați cu micofenolat de mofetil trebuie să fie monitorizați pentru a decela apariția neutropeniei, care poate fi determinată de administrarea micofenolatului, de medicamentele administrate concomitent, de infecții virale sau de oricare asociere a acestor cauze. La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, hemoleucograma trebuie efectuată săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament și, ulterior, lunar până la sfârșitul primului an de tratament. Dacă apare neutropenia (numărul absolut de neutrofile  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), poate fi adecvată întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu micofenolat de mofetil.

S-au raportat cazuri de aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul APSE indusă de micofenolat de mofetil este necunoscut. APSE se rezolvă prin reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. La primitorii de transplant, modificările tratamentului cu micofenolat de mofetil trebuie realizate sub supraveghere strictă pentru a minimiza riscul rejetului de greaf (vezi pct. 4.8).

Pacienții care primesc micofenolat de mofetil trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoze neașteptate, sângerări sau orice altă manifestare a insuficienței măduvei osoase.

Pacienții trebuie atenționați cu privire la faptul că, în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, vaccinările pot fi mai puțin eficiente și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

#### Tulburări gastro-intestinale

Micofenolatul de mofetil a fost asociat cu o incidență crescută a evenimentelor adverse la nivelul aparatului digestiv, incluzând cazuri mai puțin frecvente de ulcerații, hemoragie și perforație la nivelul tractului gastro-intestinal, micofenolatul de mofetil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni active grave ale tractului digestiv.

Micofenolatul de mofetil este un inhibitor al IMFDH (inozin monofosfat dehidrogenază). Plecând de la bazele teoretice, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGFRT), cum sunt cei cu sindrom Lesch-Nyhan și cei cu sindrom Kelley-Seegmiller.

#### Interacțiuni

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

exemplu, riscul de respingere, tratamentul cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament care prezintă interacțiuni).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu a fost studiată administrarea concomitentă a acestor medicamente.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu în ceea ce privește administrarea micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi și pct. 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse, precum anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu persoanele mai tinere (vezi pct. 4.8).

#### Efecte teratogene

Micofenolatul este un teratogen uman puternic. Ca urmare a expunerii la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii s-au raportat avortul spontan (rata de 45-49%) și malformațiile congenitale (rata estimată de 23-27%). De aceea, micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat pentru prevenirea rejetului de transplant. Femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la riscuri și să urmeze recomandările enumerate la pct. 4.6 (de exemplu metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat înțeleg riscul de vătămare a copilului, necesitatea pentru contracepția eficientă și necesitatea de a consulta imediat medicul dacă există probabilitatea unei sarcini.

#### Contracepția (vezi pct. 4.6)

Datorită datelor clinice care au arătat un risc crescut de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, în timpul tratamentului trebuie evitată sarcina cu orice metode posibile. Prin urmare, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze cel puțin o metodă fiabilă de contracepție (vezi pct. 4.3) înainte de inițierea tratamentului cu micofenolat de mofetil, în timpul tratamentului și timp de 6 săptămâni după întreruperea tratamentului; cu excepția cazului în care metoda de contracepție aleasă este abținerea. Se recomandă utilizarea suplimentară a două forme de contracepție complementare pentru a minimiza posibilitatea unui eșec a măsurii contraceptive și sarcina neintenționată.

Pentru recomandări cu privire la contracepția pentru bărbați, vezi pct. 4.6.

#### Materiale educaționale

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la micofenolat și pentru a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, Deținătorul Autorizației de punere pe piață va oferi materiale educaționale profesioniștilor din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările cu privire la efectul teratogen al micofenolatului, vor oferi consiliere pentru contracepție înainte de inițierea tratamentului și îndrumare asupra necesității de a efectua teste de sarcină. Medicul trebuie să ofere informații complete cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

#### Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și cel puțin 6 săptămâni după întreruperea tratamentului. Bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului sau 90 zile după întreruperea tratamentului.

#### **Micofenolat mofetil Sandoz conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mml sodiu (23 mg) per doză, adică “nu conține sodiu”.

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

### Aciclovir

Atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu aciclovir s-au observat concentrații plasmatiche mai mari ale aciclovirului, comparativ cu cele observate în cazul administrării aciclovirului în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuroconjugatul fenolic al AMF, creșterea AMFG cu 8%) au fost minime și nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Deoarece concentrațiile plasmatiche ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului sunt crescute în caz de insuficiență renală, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovirul, să intre în competiție pentru secreția tubulară și, ca urmare, să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatiche ale ambelor medicamente.

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

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

### Medicamente a căror metabolizare interferă cu circuitul enterohepatic (de exemplu colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele a căror metabolizare interferă cu circuitul enterohepatic trebuie administrate cu precauție, datorită posibilității acestora de a scădea eficacitatea micofenolatului de mofetil.

### Colestiramină

După administrarea unei doze unice de 1,5 g micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși, tratați în prealabil cu 4 g colestiramină de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat scăderea cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, datorită posibilității de scădere a eficacității micofenolatului de mofetil.

### Ciclosporină A

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

Antibioticele care elimină bacteriile producătoare de glucuronidază  $\beta$  în intestin (de exemplu, clasele de antibiotice aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline) pot interfera cu recirculația enterohepatică AMFG/AMF, ceea ce duce la o reducere a expunerii sistemice AMF. Sunt disponibile informații privind următoarele antibiotice:

### Ciprofloxacina și amoxicilina plus acid clavulanic

Reducerea concentrației pre-dozei de AMF cu aproximativ 50% s-a raportat la pacienții la care s-a efectuat transplant renal, în zilele imediat următoare administrării de ciprofloxacina sau amoxicilina plus acid clavulanic. Acest efect are tendința de a se diminua și de a înceta la câteva zile de la întreruperea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrației pre-doză nu reflectă cu acuratețe modificările expunerii globale la AMF. Prin urmare, modificarea dozei de micofenolat de mofetil nu este în mod normal necesară în absența dovezilor clinice ale disfuncției grefei. Oricum, trebuie realizată monitorizare clinică atentă pe parcursul asocierii și o perioadă scurtă după încetarea tratamentului cu antibiotic.

### Norfloxacina și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu norfloxacină, respectiv cu metronidazol. Totuși, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după administrarea unei doze unice de micofenolat de mofetil.

#### Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

#### Medicamentele care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

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

#### *Isavuconazol*

La administrarea concomitentă de isavuconazol a fost observată o creștere a  $ASC_{0-\infty}$  cu 35% la AMF.

#### *Telmisartan*

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

#### Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu cu administrare de doză unică, în cadrul căruia s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil și dozele intravenoase recomandate de ganciclovir, cunoscând efectele insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și al ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea concomitentă a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale AMFG și ale ganciclovirului. Nu se anticipează modificări importante ale farmacocineticii AMF și nu este necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează concomitent micofenolat de mofetil și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

#### Contraceptive orale

Farmacocinetica și farmacodinamia contraceptivelor orale nu au fost influențate de administrarea concomitentă a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 5.2).

#### Rifampicină

La pacienții care nu utilizează concomitent ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină scăderea expunerii la AMF ( $ASC_{0-12h}$ ) cu 18% până la 70%. În cazul în care se administrează concomitent rifampicină, se recomandă monitorizarea expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat de mofetil pentru menținerea eficacității clinice.

#### Sevelamer

S-au observat scăderi ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-12h}$  ale AMF cu 30% și, respectiv 25% atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (adică rejetul grefei). Totuși, este recomandat să se administreze micofenolatul de mofetil cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după utilizarea sevelamerului, pentru a minimiza impactul asupra absorbției AMF. Nu există date privind administrarea micofenolatului de mofetil concomitent cu chelatori de fosfați, alții decât sevelamerul.

#### Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care a fost inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus, ASC și  $C_{max}$  ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ influențate de administrarea concomitentă de tacrolimus. Contrar s-a observat creșterea cu aproximativ 20% a ASC pentru tacrolimus, atunci când au fost administrate doze repetate de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții tratați cu tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice de tacrolimus nu par să fie influențate de administrarea micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 4.4).

#### Vaccinuri vii

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imunitar deficitar. Răspunsul imun la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi și pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

#### Interacțiuni potențiale

La maimuțe, administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil a determinat creșterea de 3 ori ASC a AMFG. Astfel, alte medicamente cunoscute că sunt eliminate prin secreție tubulară renală pot intra în competiție cu AMFG și, ca urmare, pot determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor medicamente care se elimină prin secreție tubulară.

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

#### Femei cu potențial fertil

Sarcina trebuie evitată în timpul tratamentului cu micofenolat. Prin urmare, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze cel puțin o metodă fiabilă de contracepție (vezi pct. 4.3) înainte de inițierea tratamentului cu Micofenolat mofetil Sandoz, în timpul tratamentului și timp de 6 săptămâni după întreruperea tratamentului; cu excepția cazului în care metoda de contracepție aleasă este abținerea. Se recomandă utilizarea suplimentară a două forme de contracepție complementare.

#### Sarcina

Micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, exceptând cazurile în care nu există un tratament alternativ adecvat pentru prevenția rejetului de transplant. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea sarcinii printr-un test de sarcină negativ pentru a elimina utilizarea neintenționată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile cu potențial reproductiv trebuie informate cu privire la riscul crescut de avort și malformații congenitale la începutul tratamentului și trebuie sfătuite să prevină sau să nu planifice o sarcină.

Înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, femeile cu potențial fertil trebuie să facă două teste de sarcină, de urină sau de sânge, cu o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml care să iasă negative pentru a exclude expunerea neintenționată a embrionului la micofenolat. Se recomandă ca al doilea test să se efectueze după 8-10 zile de la primul test. Pentru transplantul efectuat în urma unui deces, dacă nu este posibil să se efectueze două teste la un interval de 8-10 zile înainte de inițierea tratamentului (datorită momentului disponibilității organelor de transplant), trebuie efectuat un test de sarcină imediat înainte de începerea tratamentului și alt test după 8-10 zile de la primul test. Testele de sarcină trebuie repetate conform recomandării clinice (de exemplu după orice eroare în măsura de contracepție). Rezultatele testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. În cazul apariției unei sarcini, pacientele trebuie instruite să se adreseze medicului.

Micofenolatul este un teratogen uman puternic, cu un risc crescut de avort spontan și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- Avorturile spontane au fost raportate la 45-49% dintre femeile gravide expuse la micofenolatul de mofetil, comparativ cu o rată raportată cuprinsă între 12 și 33 % la pacienții cu transplant de organe solide tratați cu imunosupresoare, altele decât micofenolatul de mofetil.



- Conform rapoartelor din literatura de specialitate, malformațiile au apărut la 23-27% din nașteri la femeile expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2-3% din nașteri în cazul populației totale și aproximativ 4-5% din nașteri la pacienții cu transplant de organe solide tratați cu imunosupresoare, altele decât micofenolatul de mofetil).

Malformațiile congenitale, inclusiv malformațiile multiple, au fost observate după punerea pe piață la copiii pacienților expuși la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii, în asociere cu alte imunosupresoare. Cele mai frecvente malformații raportate au fost următoarele:

- Anomalii la nivelul urechii (de exemplu anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezia de canal auditiv extern (urechea medie).
- Malformații faciale, precum buza cleft, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital.
- Anomalii ale ochilor (de exemplu colobom).
- Boală cardiacă congenitală, precum defect septal atrial și ventricular.
- Malformații ale degetelor (de exemplu polidactilie, sindactilie).
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu atrezie esofagiană).
- Malformații ale sistemului nervos, precum spina bifida.
- Anomalii renale.

În plus, au fost raportate cazuri izolate ale următoarelor malformații:

- Microftalmie,
- Chist de plex coroid congenital,
- Agenezie de sept pellucid,
- Agenezia nervilor olfactivi.

Studiile la animal au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

La șobolan, s-a demonstrat că micofenolatul de mofetil este excretat în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Deoarece la sugarii alimentați natural există riscul apariției reacțiilor adverse grave determinate de micofenolatul de mofetil, administrarea acestuia este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

#### Bărbați

Datele clinice limitate nu au indicat un risc crescut de malformații sau avort în urma expunerii tatălui la micofenolat de mofetil.

AMF are un efect teratogen puternic. Nu se cunoaște dacă AMF este prezent în materialul seminal. Informațiile extrase din studiile la animal au arătat că, cantitatea maximă de AMF care ar fi putut fi transfertată la femei este foarte mică și este puțin probabil să aibă efect. Micofenolatul s-a dovedit a fi genotoxic în studiile la animale, la concentrații care depășesc doar cu puțin expunerile terapeutice la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra spermatozoizilor nu poate fi complet exclus.

Prin urmare, sunt recomandate următoarele măsuri de precauție: pacienților bărbați activi din punct de vedere sexual sau partenerelor acestora li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive fiabile în timpul tratamentului și încă cel puțin 90 de zile de la întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții bărbați cu potențial fertil trebuie informați despre sau să discute cu un profesionist din domeniul sănătății riscurile potențiale dacă doresc să procreeze.

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

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

Micofenolatul de mofetil poate provoca somnolență, confuzie, amețeli, tremor sau hipotensiune arterială și, prin urmare, pacienții sunt sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Unui total estimat de 1557 de pacienți li s-a administrat micofenolat de mofetil pe parcursul a cinci studii clinice de prevenire a rejetului acut de organ. Dintre aceștia, 991 au fost incluși în cele trei studii privind transplantul renal, 277 au fost incluși într-un studiu privind transplantul hepatic, iar 289 au fost incluși într-un studiu privind transplantul cardiac. În studiile privind transplantul hepatic și transplantul cardiac și în două dintre studiile privind transplantul renal referința utilizată a fost azatioprina, în timp ce al treilea studiu privind transplantul renal a fost controlat cu placebo. Pacienții din toate brațele de studiu au utilizat, de asemenea, ciclosporină și corticosteroizi. Tipurile de reacții adverse raportate după punerea pe piață a micofenolatului de mofetil sunt similare cu cele observate în studiile controlate privind transplantul renal, cardiac și hepatic.

Diareea, leucopenia, sepsisul și vărsăturile au fost printre cele mai frecvente și/sau grave reacții adverse asociate cu administrarea de micofenolat mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi ale unei frecvențe mai mari a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 1, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme, și organe, împreună cu frecvența acestora. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă la medicament se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în diferite indicații de transplant, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

<b>Reacții adverse clasificate (MedDRA) pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Transplant renal n = 991</b>	<b>Transplant hepatic n = 277</b>	<b>Transplant cardiac n = 289</b>
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
Neoplasm benign al pielii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			

Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie pură a seriei eritrocitare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoze	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkalemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipokalemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări psihice</b>			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziune pleurală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			

Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a apetitului alimentar	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erucție	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastro-intestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerație bucală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Creștere a valorii fosfatazei alcaline sanguine	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creștere a valorii lactat-dehidrogenazei sanguine	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eczemă	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Atralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Creștere a valorii creatininei sanguine	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creștere a valorii ureei sanguine	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Maleză	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pirexie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei de novo a purinelor	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Notă: 991 (2 g / 3 g micofenolat mofetil zilnic), 289 (3 g micofenolat mofetil zilnic) și 277 (2 g intravenos / 3 g micofenolat oral mofetil zilnic) pacienți au fost tratați în studiile de fază III privind prevenția rejektului de transplant renal, cardiac, respectiv, hepatic.

*Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Pacienții cărora li se administrează regimuri imunosupresoare care implică combinații de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, prezintă un risc crescut de apariție a limfoamelor și a altor afecțiuni maligne, în special la nivelul pielii (vezi pct. 4.4). Datele de siguranță pe trei ani la pacienții cu transplant renal și cardiac nu au evidențiat nicio modificare neașteptată a incidenței malignității, comparativ cu datele pe 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

#### *Infecții*

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre acestea putând avea o evoluție letală), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare a virusurilor latente. Riscul crește odată cu încărcarea imunosupresoare totală (vezi pct. 4.4). Cele mai grave infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecții determinate de micobacterii atipice. Cele mai frecvente infecții cu germeni oportuniști la pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare în studiile clinice controlate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic, urmăriți timp de cel puțin 1 an, au fost candida mucocutanată, viremie/sindrom cauzat de citomegalovirus și Herpes simplex. Proporția pacienților cu viremie/sindrom cauzat de citomegalovirus a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de neuropatie asociată infecției cu virusul BK, precum și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată infecției cu virusul JC.

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate administrării micofenolatului mofetil și pot duce sau pot contribui la apariția infecțiilor și hemoragiilor (vezi pct. 4.4). Au fost raportate agranulocitoză și neutropenie; de aceea, se recomandă monitorizarea periodică a pacienților tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea având evoluție letală.

S-au raportat cazuri de aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE) la pacienții tratați cu micofenolat mofetil (vezi pct.4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat mofetil s-au raportat cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia Pelger-Huet dobândită. Aceste modificări nu sunt asociate cu afectarea funcției neutrofilelor. Aceste modificări sunt sugestive pentru o imaturitate a neutrofilelor observată pe parcursul investigațiilor hematologice, care poate fi greșit interpretată ca un semn de infecție la pacienții imunodeprimați, precum cei tratați cu micofenolat mofetil.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerațiile și hemoragiile, riscuri cunoscute asociate administrării micofenolatului mofetil. Ulcerele bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale adesea complicate de hemoragie, precum și hematemeza, melena și formele hemoragice de gastrită și colită au fost raportate frecvent în timpul studiilor clinice pivot. Cu toate acestea, cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale au fost diareea, greața și vărsăturile. Endoscopia pacienților cu diaree indusă de administrarea de micofenolat de mofetil a evidențiat cazuri izolate de atrofie viloză intestinală (vezi pct. 4.4).

#### *Hipersensibilitate*

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem și anafilaxie.

#### *Sarcina, perioada puerperală și perinatală*

Au fost raportate cazuri de avorturi spontane la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru de sarcină, vezi pct. 4.6.

#### *Afecțiuni congenitale*

După punerea pe piață, au fost observate malformații congenitale la copiii pacientelor expuse la micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Au existat raportări izolate referitoare la afecțiuni interstițiale pulmonare și fibroză pulmonară la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, unele dintre acestea având evoluție letală. De asemenea, au existat raportări de bronșiectazii la copii și adulți.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

A fost raportată hipogamaglobulinemia la pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare.

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

Edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal, a fost raportat foarte frecvent în timpul studiilor pivot. Au fost de asemenea raportate foarte frecvent durerile musculo-scheletice, cum ar fi mialgia, și durerile de gât și spate.

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Vârstnici*

Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) pot prezenta, în general, un risc crescut de reacții adverse din cauza imunosupresiei. Pacienții vârstnici cărora li se administrează micofenolat de mofetil ca parte a unui tratament imunosupresor combinat pot prezenta un risc crescut pentru anumite tipuri de infecții (inclusiv boala invazivă a țesutului cauzată de citomegalovirus) și posibil hemoragie gastro-intestinală și edem pulmonar, comparativ cu persoanele mai tinere.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de supradozaj cu micofenolat de mofetil. În multe dintre aceste cazuri nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, evenimentele se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.



Se anticipează ca supradozajul cu micofenolat de mofetil să determine supresia accentuată a sistemului imunitar, creșterea susceptibilității la infecții și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, trebuie întreruptă administrarea micofenolatului de mofetil sau trebuie redusă doza (vezi pct. 4.4).

Nu se anticipează ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum este colestiramina, scad ASC a AMF prin interferarea cu recircularea enterohepatică a medicamentului (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare, imunosupresoare selective; codul ATC: L04AA06.

#### Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor puternic, selectiv, necompetitiv și reversibil al inozin monofosfat dehidrogenazei și, ca urmare, inhibă sinteza *de novo* a nucleotidului guanozină, fără încorporare în ADN.

Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, în timp ce celelalte tipuri de celule pot utiliza căi alternative, AMF determină efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și în proporție mare și este metabolizat complet presistemic la metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea transplantului renal, activitatea imunosupresoare a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza ASC a AMF este de 94%, comparativ cu cea estimată în cazul administrării intravenoase a micofenolatului de mofetil. Alimentele nu au influențat gradul de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil, atunci când acesta a fost administrat în doze de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea,  $C_{max}$  a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

#### Distribuție

În general, ca urmare a recirculării enterohepatice, se observă consecutiv creșteri ale concentrației plasmatică a AMF la aproximativ 6 – 12 ore după administrare. Administrarea concomitentă a colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină scăderea ASC a AMF cu aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic masiv. La concentrații plasmatică relevante din punct clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatică.

#### Metabolizare

AMF este metabolizat, în principal, de către glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

#### Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină sub formă de AMF (< 1% din doză). În urma administrării orale a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv, 93% din doza administrată se regăsește în

urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice terapeutice, AMF și AMFG nu pot fi eliminate prin hemodializă. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice crescute de AMFG ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ), sunt îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu circuitul enterohepatic al medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

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

În perioada imediat următoare transplantului ( $< 40$  de zile posttransplant), la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic s-au observat ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai mici și  $C_{\text{max}}$  cu aproximativ 40% mai mici, comparativ cu perioada tardivă posttransplant (la 3 - 6 luni posttransplant).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

În cadrul unui studiu clinic cu administrare de doze unice (6 subiecți/grup), ASC medii ale concentrației plasmatice a AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) au fost cu 28 - 75% mai mari comparativ cu valorile medii observate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medii ale AMFG după administrarea unei doze unice au fost de 3-6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții cu insuficiență renală ușoară sau cu subiecții sănătoși, în concordanță cu gradul de eliminare cunoscut al AMFG. Nu s-a studiat administrarea de doze repetate de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

#### *Întârzierea reluării funcției greței renale*

La pacienții cu întârzierea reluării posttransplant a funcției rinichiului transplantat, ASC medii ale  $\text{AMF}_{0-12\text{h}}$  au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului transplantat. ASC medii ale  $\text{AMFG}_{0-12\text{h}}$  au fost de 2 - 3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului transplantat. Este posibil să apară creșterea tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului transplantat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil.

#### *Insuficiență hepatică*

La voluntarii cu ciroză alcoolică, glucuronoconjugarea hepatică a AMF a fost relativ neinfluențată de afecțiunea parenchimatosa hepatică. Efectele afecțiunii hepatice asupra acestui proces depind, probabil, de particularitățile acesteia. Cu toate acestea, afecțiunile hepatice cu afectare predominant biliară, cum este ciroza biliară primară, pot avea un efect diferit.

#### *Copii și adolescenți*

Au fost evaluați parametrii farmacocinetici la 49 de copii și adolescenți cu transplant renal (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cărora li s-a administrat oral micofenolat de mofetil în doză de  $600 \text{ mg/m}^2$  de două ori pe zi. Această doză a determinat atingerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat în doză de 1 g de două ori pe zi, în perioada imediat următoare și perioada tardivă posttransplant. Valorile ASC ale AMF în perioada precoce și perioada tardivă posttransplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

### Vârstnici

La vârstnici ( $\geq 65$  de ani), profilul farmacocinetic al micofenolatului de mofetil și al metaboliților săi nu a fost modificat, în comparație cu pacienții mai tineri cu transplant.

### Paciente care utilizează contraceptive orale

În cadrul unui studiu de administrare concomitentă a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și a contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (care nu utilizau alt imunosupresor), pe o perioadă de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că micofenolatul de mofetil nu prezintă nicio influență relevantă clinic asupra efectului de suprimare a ovulației a contraceptivelor orale. Concentrațiile plasmatiche de hormon luteinizant (LH), hormon foliculostimulant (FSH) și progesteron nu au fost influențate semnificativ.

Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost influențată de administrarea concomitentă a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 4.5).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. La animale, cea mai mare doză testată în cadrul studiilor de carcinogenitate a determinat o expunere sistemică de 2 - 3 ori mai mare (ASC sau  $C_{max}$ ) față de cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării dozelor terapeutice recomandate de 2 g pe zi și de 1,3 - 2 ori mai mare (ASC sau  $C_{max}$ ) față de cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării dozelor terapeutice recomandate de 3 g pe zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au pus în evidență potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de mecanismul de acțiune farmacodinamic, adică de inhibarea sintezei nucleotidelor în celulele susceptibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

Micofenolatul de mofetil nu a determinat efecte asupra fertilității șobolanilor masculi, în cazul administrării dozelor orale de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică, în cazul administrării acestor doze, a fost de 2 - 3 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor terapeutice recomandate la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de 1,3 - 2 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor terapeutice recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi).

Într-un studiu asupra potențialului fertil și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, dozele orale de 4,5 mg/kg și zi au determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de pui, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de aproximativ 0,5 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor terapeutice recomandate la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de aproximativ 0,3 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor terapeutice recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi). Nu au fost puse în evidență efecte asupra parametrilor fertilității și reproducerii la femele sau la generația următoare.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolani și iepuri, resorbțiile și malformațiile fetale au apărut la șobolani în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepuri în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum sunt cord ectopic, rinichi ectopici, hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică decât de 0,5 ori expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal, 2 g pe zi și de aproximativ 0,3 ori din expunerea realizată în cazul administrării dozelor terapeutice recomandate la pacienții cu transplant cardiac, 3 g pe zi (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfatic au fost principalele sisteme afectate în cadrul studiilor privind toxicitatea efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe

zi recomandată la pacienții cu transplant renal. La câine, reacțiile adverse gastro-intestinale au fost observate la nivele de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. La maimuță, în cazul administrării celor mai mari doze (nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică), au fost observate, de asemenea, reacții adverse gastro-intestinale și renale datorate deshidratării. Profilul de toxicitate nonclinică a micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță cu relevanță mai mare pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină

Povidonă

Talc

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

#### *Film:*

Hipromeloză

Hidroxiopropilceluloză

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400

Oxid negru de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al

Mărimi de ambalaj: 50, 100, 120, 150, 180, 250 comprimate filmate.

Flacoane din PEÎD

Mărimi de ambalaj: 50, 150 comprimate filmate.

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

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

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

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

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

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459  
București, România

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

4404/2012/01-08

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

Autorizare – Septembrie 2010.  
Reînnoirea autorizației – Martie 2012

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023