

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micofenolat mofetil Stada 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține micofenolat mofetil 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare violet, gravate cu „APO” pe una dintre fețe și cu „MYC500” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Micofenolat mofetil Stada 500 mg comprimate filmate 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 trebuie inițiat și continuat de către medici specialiști, cu experiență în abordarea terapeutică a transplantului.

#### Doze

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

Adulți: tratamentul oral cu micofenolat mofetil trebuie inițiat în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1,0 g, administrată de două ori pe zi (doza zilnică de 2 g).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani): doza recomandată de micofenolat mofetil este de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrată oral, de două ori pe zi (până la maxim 2 g pe zi). Micofenolatul mofetil trebuie prescris doar la pacienții cu suprafața corporală de cel puțin 1,25 m<sup>2</sup>. La pacienții cu suprafața corporală cuprinsă între 1,25 și 1,5 m<sup>2</sup> micofenolatul mofetil poate fi prescris în doză de 750 mg de două ori pe zi (doza zilnică de 1,5 g). La pacienții cu suprafața corporală mai mare de 1,5 m<sup>2</sup> micofenolatul mofetil poate fi prescris în doză de 1 g de două ori pe zi (doza zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă, comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării

medicamentului; aceasta trebuie să țină cont de factorii clinici relevanți, inclusiv de severitatea reacției.

Copii <2 ani: există date limitate privind eficacitatea și siguranța administrării la copiii cu vârsta sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări cu privire la doze și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă.

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

Adulți: administrarea orală de micofenolat mofetil trebuie inițiată în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doza zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți: nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant cardiac.

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

Adulți: în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic trebuie administrat micofenolat mofetil intravenos, iar administrarea orală de micofenolat mofetil trebuie inițiată imediat ce poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doza zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți: nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant hepatic.

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

Pacienți vârstnici La persoanele vârstnice sunt adecvate dozele recomandate de 1 g administrate de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal și dozele de 1,5 g administrate de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic.

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

#### **Insuficiență hepatică severă**

La pacienții cu transplant renal și cu afecțiuni severe ale parenchimului hepatic nu sunt necesare ajustări ale dozei. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu afecțiune severă a parenchimului hepatic.

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

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

#### Mod de administrare

##### Administrare orală.

*Măsurile obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.*

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolani și iepuri, comprimatele de Mycophenolat mofetil nu trebuie sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, acidul micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

S-au observat reacții de hipersensibilitate la micofenolat mofetil (vezi pct. 4.8).

- Micofenolat mofetil nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul cu Micofenolat mofetil nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Micofenolat mofetil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejetul de transplant (vezi pct 4.6).

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

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

##### **Neoplasme**

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

##### **Infecții**

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, incluzând micofenolat mofetil prezintă risc crescut de infecții cu germeni oportuniști (bacterii, fungi, virusuri și protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirus (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC) Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost Sânge și sistem imunitar raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt deseori legate de doza totală mare de imunosupresoare și pot determina afecțiuni grave sau letale, pe care medicii trebuie să le ia în considerație în cadrul diagnosticului diferențial la pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare și care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a infecției COVID-19 și trebuie luată în considerare la pacienți o abordare clinică adecvată.

Au fost raportate cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente la pacienții cărora li s-a administrat micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. În unele dintre aceste cazuri schimbarea micofenolatului mofetil cu un imunosupresor alternativ a dus aducerea valorilor serice IgG la normal. Pacienților cărora li s-a administrat micofenolat mofetil la care apar infecții recurente trebuie să li se măsoare imunoglobulinele serice. În cazurile relevante clinic de hipogamaglobulinemie susținută , o acțiune clinică corespunzătoare trebuie să fie luată în considerare ținându-se seama de efectele citostatice puternice pe care acidul micofenolic le are asupra limfocitelor de tip T și B.

Au fost publicate rapoarte de bronșiectazii la adulți și copii care au utilizat micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. În unele dintre aceste cazuri schimbarea micofenolatului mofetil cu un alt imunosupresor a dus la o îmbunătățire a simptomelor respiratorii. Riscul de bronșiectazie poate fi legat de hipogamaglobulinemie sau de un efect direct asupra plămânului. Au fost, de asemenea, raportate cazuri izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, dintre care unele au fost letale (vezi pct 4.8). Se recomandă ca pacienții care dezvoltă simptome pulmonare persistente, cum sunt tuse și dispnee, să fie evaluați.

##### **Sânge și sistem imunitar**

Pacienții tratați cu micofenolat mofetil trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția neutropeniei, care poate fi legată de administrarea micofenolat mofetil, de medicamentele administrate concomitent,

de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. La pacienții care utilizează micofenolat mofetil hemoleucograma trebuie efectuată săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an 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 mofetil.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil a indus AEP este necunoscut. AEP poate fi tratată prin reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu micofenolat mofetil. La primitorii de transplant, modificări ale tratamentului cu micofenolat mofetil pot fi efectuate numai sub atentă supraveghere, pentru a reduce la minim riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

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

Pacienții trebuie atenționați că în timpul tratamentului cu micofenolat mofetil vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii curanți trebuie să respecte recomandările din ghidurile naționale privind vaccinarea împotriva gripei.

#### Tract gastro-intestinal

Administrarea de micofenolat mofetil a fost asociată cu o incidență crescută a evenimentelor adverse la nivelul aparatului digestiv, incluzând cazurile rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie la nivelul tractului gastrointestinal, utilizarea trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu afecțiuni active grave ale sistemului digestiv.

Micofenolatul mofetil este un inhibitor al IMFDH (inozin monofosfat dehidrogenaza). Ca urmare, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază (HGFRT), cum sunt cei cu sindrom Lesch-Nyhan și 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 sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele din alte clase de medicamente care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF, de exemplu colestiramină, trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmaticice și eficacitatea micofenolat mofetil (vezi și pct. 4.5).

Se recomandă ca administrarea de micofenolat mofetil nu trebuie să fie efectuată concomitent cu cea a azatioprinei, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu în cazul administrării micofenolatului mofetil în asociere cu tacrolimus sau sirolimus (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

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

#### Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45-49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23-27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, micofenolat mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie

informații la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

#### Contracepție (vezi pct. 4.6)

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

Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

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

#### Materiale educaționale

Pentru a ajuta pacienții în evitarea expunerii fetale la micofenolat și pentru a furniza informații suplimentare privind siguranța, deținătorul Autorizației de punere pe piață va oferi materiale educaționale profesioniștilor din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida avertismentele cu privire la teratogenitatea micofenolatului, vor oferi sfaturi despre contracepție înainte de începerea terapiei și îndrumări privind necesitatea testării sarcinii. Informațiile complete ale pacienților despre riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie să fie furnizate de către medic femeilor care pot avea copii și, după caz, pacienților de sex masculin.

#### Precauții suplimentare

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

#### Excipienți

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

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

#### *Aciclovir*

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

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

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

administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolat mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

#### *Colestiramină*

După administrarea unei doze unice de 1,5 g de micofenolat mofetil la voluntarii sănătoși tratați anterior 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, din cauza posibilității de scădere a eficacității micofenolatului mofetil.

#### *Medicamente care interferează circuitul enterohepatic*

Medicamentele care interferează circuitul enterohepatic trebuie administrate cu precauție din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului mofetil.

#### *Ciclosporină A*

Parametrii farmacocinetici ai ciclosporinei A (CsA) nu sunt influențați de către micofenolatul mofetil. În contrast, dacă tratamentul asociat cu ciclosporină este oprit, 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 interferă cu circuitul enterohepatic al AMF.

#### *Telmisartan*

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolat de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității 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 care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat în asociere cu ganciclovir, IV, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al micofenolatului mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale GAMF și ale ganciclovirului. Nu se anticipează modificări importante ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează concomitent micofenolat mofetil și ganciclovir sau precursorii 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 mofetil (vezi și pct. 5.2).

#### *Rifampicină*

La pacienții care nu utilizează și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat mofetil și rifampicină a determinat scăderea expunerii la AMF ( $ASC_{0-12 \text{ ore}}$ ) cu 18% până la 70%. Se recomandă monitorizarea expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat mofetil, pentru menținerea eficacității clinice în cazul administrării concomitente de rifampicină.

#### *Sevelamer*

S-au observat scăderi ale  $C_{\max}$  și  $ASC_{0-12 \text{ ore}}$  ale AMF cu 30% și, respectiv 25%, atunci când micofenolatul mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (adică

rejetul grefei). Cu toate acestea, se recomandă administrarea micofenolat mofetil cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după administrarea sevelamer, pentru a reduce la minim impactul asupra absorbției AMF. Nu există date privind administrarea micofenolat de mofetil în asociere cu alți chelatori de fosfați, alții decât sevelamer.

#### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

#### *Norfloxacină și metronidazol*

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul mofetil s-a administrat în asociere cu norfloxacină sau cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade concentrația plasmatică a AMF cu aproximativ 30%, după administrarea unei doze unice de micofenolat mofetil.

#### *Ciprofloxacină și amoxicilină plus acid clavulanic*

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor de AMF înaintea administrării următoarei doze în zilele de după inițierea tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Este posibil ca modificarea concentrației înaintea administrării următoarei doze să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale a AMF. Ca urmare, o modificare a dozei de micofenolat mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizarea clinică atentă în timpul administrării concomitente și imediat după tratamentul antibiotic.

#### *Tacrolimus*

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

#### *Alte interacțiuni*

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuțe a determinat creșterea de 3 ori a ASC a GAMF. Astfel, alte substanțe despre care se cunoaște că sunt eliminate prin secreție tubulară renală pot intra în competiție cu GAMF și, prin aceasta, pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale GAMF sau a altor substanțe care se elimină prin secreție tubulară.

#### *Vaccinuri cu virusuri vii*

Vaccinurile cu virusuri 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*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

#### *Femei aflate la vârstă fertilă*

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

#### *Sarcina*

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

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

Înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, a exclude expunerea neintenționată a embrionului la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8 – 10 zile după primul

În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 – 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 – 10 zile mai târziu

Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției).

Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

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

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

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

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

În plus, au existat raportări izolate ale următoarelor malformații:

- microftalmia;
- chist de plex coroid congenital;
- septum pellucidum agenesis;
- agenezia nervului olfactiv

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



### *Alăptare*

La șobolani, s-a demonstrat ca micofenolatul 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 determinate de micofenolat mofetil, administrarea acestuia este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

### *Bărbați*

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

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

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Profilul farmacodinamic și reacțiile adverse raportate indică faptul că apariția unui astfel de efect este puțin probabilă.

## **4.8 Reacții adverse**

### *Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice*

Principalele reacții adverse asociate administrării micofenolatului mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi includ diaree, leucopenie, sepsis și vărsături; există dovezi privind o frecvență mai mare de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

### *Tumori maligne*

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, incluzând micofenolat mofetil prezintă risc crescut de a dezvolta limfoame și alte tumori maligne, mai ales la nivel cutanat (vezi pct. 4.4). Boala limfoproliferativă sau limfomul au apărut la 0,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat micofenolat mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare, în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienți cu transplant renal (date obținute în cazul administrării dozei de 2 g), cardiac sau hepatic, care au fost urmăritți timp de cel puțin 1 an. Carcinoamele cutanate (altele decât melanomul malign) au apărut la 3,6% dintre pacienți; alte tipuri de tumori maligne au apărut la 1,1% dintre pacienți. Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței tumorilor maligne, comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăritți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

### *Infecții cu germeni oportuniști*

Toți pacienții cu transplant prezintă risc crescut de apariție a infecțiilor cu germeni oportuniști; acest risc a crescut odată cu doza totală de imunosupresoare administrată (vezi pct. 4.4). Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu transplant renal (date obținute în cazul administrării dozei de 2 g), cardiac și hepatic, cărora li s-a administrat micofenolat mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost

urmăriți timp de cel puțin 1 an, au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie cu citomegalovirus (CMV)/sindrom determinat de CMV a fost de 13,5%.

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

#### *Pacienți vârstnici*

În general pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) pot avea un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ca urmare a imunosupresiei. Pacienții vârstnici, cărora li administrează micofenolat mofetil ca parte a tratamentului imunosupresor asociat, pot avea un risc crescut de a dezvolta anumite infecții (incluzând boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar, comparativ cu persoanele mai tinere.

#### *Alte reacții adverse*

Reacțiile adverse, probabil sau posibil legate de administrarea micofenolatului mofetil, raportate la  $\geq 1/10$  și la  $\geq 1/100$  dar la  $< 1/10$  dintre pacienții cărora li s-a administrat micofenolat mofetil în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal (date obținute în cazul administrării dozei de 2 g), cardiac și hepatic sunt prezentate în tabelul următor.

#### **Reacțiile adverse, probabil sau posibil legate de administrarea micofenolatului de mofetil, raportate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic, în studiile clinice în care s-a utilizat micofenolat de mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi.**

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și sunt prezentate în funcție de frecvență de apariție, utilizând 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  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe		Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Sepsis, candidoză gastrointestinală, infecții ale tractului urinar, herpes simplex, herpes zoster
	Frecvente	Pneumonie, gripă, infecții ale tractului respirator, candidoză la nivelul tractului respirator, infecții gastrointestinale, candidoză, gastroenterită, infecții, bronșită, faringită, sinuzită, micoze cutanate, candidoză cutanată, candidoză vaginală, rinită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Neoplasm cutanat, tumori benigne cutanate
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie, trombocitopenie, anemie
	Frecvente	Pancitopenie, leucocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Acidoză, hiperkaliemie, hipokaliemie, hiperglicemie, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipofosfatemie, hiperuricemie, gută, anorexie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Agitație, stare confuzională, depresie, anxietate, gândire anormală, insomnie

Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Convulsii, hipertonie, tremor, somnolență, sindrom miastenic, amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Tahicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Revărsat pleural, dispnee, tuse
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Vărsături, durere abdominală, diaree, greață
	Frecvente	Hemoragie gastrointestinală, peritonită, ileus, colită, ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrită, esofagită, stomatită, constipație, dispepsie, flatulență, eructații
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Hepatită, icter, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Hipertrofie cutanată, erupție cutanată tranzitorie, acnee, alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edeme, pirexie, frisoane, durere, stare generală de rău, astenie
	Mai puțin frecvente	Sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei de novo a purinei
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	–
	Frecvente	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, creșterea creatininemiei, creșterea concentrației plasmatice a lactatdehidrogenazei, creșterea uremiei, creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, scădere ponderală

Notă: în studiile de fază III privind prevenirea rejetului transplantului renal, cardiac, respectiv hepatic au fost incluși 501 pacienți (tratați cu 2 g micofenolat mofetil pe zi), 289 pacienți (tratați cu 3 g micofenolat mofetil pe zi) și, respectiv 277 pacienți (tratați cu 2 g micofenolat mofetil administrat intravenos/3 g administrat oral pe zi).

#### *Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață*

Tipurile de reacții adverse raportate după punerea pe piață a micofenolatului mofetil sunt similare celor observate în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic. Reacțiile adverse suplimentare raportate după punerea pe piață sunt prezentate mai jos, frecvențele de apariție fiind prezentate între paranteze, în cazul în care acestea au putut fi determinate.

#### *Tulburări gastrointestinale*

Hiperplazie gingivală ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), colită incluzând colită determinată de virusul citomegalic ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), pancreatită ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și atrofie a vilozităților intestinale.

*Infecții* S-a raportat apariția unor infecții grave care pot pune în pericol viața, incluzând meningită, endocardită, tuberculoză și infecții determinate de micobacterii atipice. La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare incluzând micofenolat mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC. S-au raportat agranulocitoză ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și neutropenie; prin urmare, se recomandă monitorizarea

periodică a pacienților care utilizează micofenolat mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și supresie medulară la pacienții tratați cu micofenolat mofetil, unele dintre acestea evoluând cu deces.

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat mofetil (vezi pct. 4.4).

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

#### *Hipersensibilitate*

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

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

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

#### *Afecțiuni congenitale*

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

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

Au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale, la pacienții tratați cu micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Au fost, de asemenea, raportate cazuri de bronșiectazii la copii și adulți (cu frecvență necunoscută).

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la pacienții tratați cu micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare (cu frecvență necunoscută).

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

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 ameliorarea rapidă după întreruperea tratamentului cu acest medicament.

#### 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

Agencia 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**

Raportările de supradozaj cu micofenolat mofetil au provenit din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață. În multe dintre aceste cazuri de supradozaj 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 un supradozajul cu micofenolat mofetil să determine deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții, precum și supresie medulară (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, administrarea de micofenolat mofetil trebuie întreruptă sau trebuie redusă doza (vezi pct. 4.4).

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

#### **Mecanism de acțiune**

Micofenolatul mofetil este esterul 2-morfolinoetil al acidului micofenolic (AMF). AMF este un inhibitor puternic, selectiv, necompetitiv și reversibil al inozin monofosfat dehidrogenazei și, prin urmare, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină, fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, în timp ce celelalte tipuri de celule pot utiliza căi alternative, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### **Absorbție**

După administrare orală, micofenolatul 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 imunosupresivă a micofenolatului mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza ASC a AMF este de 94% comparativ cu cea estimată în cazul administrării intravenoase a micofenolatului mofetil. Alimentele nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea,  $C_{max}$  a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor.

#### **Distribuție**

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

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

#### **Metabolizare**

AMF este metabolizat, în principal, de 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). După administrarea orală a micofenolatului mofetil marcat radioactiv, acesta se elimină complet; 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 GAMF.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și GAMF nu pot fi eliminate prin hemodializă. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari ale GAMF ( $>100 \mu\text{g/ml}$ ) sunt îndepărtate cantități mici de GAMF. 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 plurimedamentatoase (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoforme OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugați. Proteina 1 de rezistență plurimedamentatoasă (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 metabolii acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

În perioada imediat următoare transplantului ( $<40$  zile posttransplant), 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*

Într-un studiu cu administrare de doză unică (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) au fost cu 28-75% mai mari comparativ cu valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. Cu toate acestea, valorile medii ale ASC ale GAMF 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 la subiecții sănătoși, în concordanță cu eliminarea renală a GAMF. Nu s-a studiat administrarea de doze repetate de micofenolat 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 reluarii funcției rinichiului transplantat*

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

##### *Insuficiență hepatică*

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesele de glucuronoconjugare hepatică a AMF au fost relativ neafectate de afecțiunea parenchimatousă 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 primitivă, pot avea un efect diferit.

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

##### *Pacienți vârstnici*

La pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) nu s-a evaluat în mod specific profilul farmacocinetic al micofenolatului mofetil.

##### *Pacienți care utilizează contraceptive orale*

Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost influențată de administrarea concomitentă a micofenolatului mofetil (vezi, de asemenea, pct. 4.5). Într-un studiu privind administrarea concomitentă de micofenolat mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptive 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 au fost tratate cu un alt medicament imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de hormon luteinizant (LH), hormon foliculostimulant (FSH) și progesteron nu au fost influențate semnificativ.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Micofenolatul mofetil nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării dozelor orale de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea realizată în cazul administrării în clinică a dozelor recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi). Într-un studiu care a evaluat efectele toxice asupra fertilității și funcției de reproducere 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 în clinică a dozelor 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 recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi). La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității și reproducerii.

În studiile privind teratogenitatea 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 și 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 de 0,3 ori expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfatic au fost principalele sisteme afectate în studiile privind toxicitatea efectuate cu micofenolat mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastrointestinale au fost observate la câine, la nivele de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastrointestinale și renale apărute ca urmare a deshidratării au fost observate, de asemenea, la maimuță, în cazul administrării celor mai mari doze (nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului 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 PH 112  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### *Film*

Opadry Purple 20B50135IH compus din  
Hipromeloză 3cP  
Hidroxipropilceluloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400  
Hipromeloză 50cP  
Oxid negru de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere: 3 ani.  
Flacoane din PEÎD: 3 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

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

Blistere din PVC-PVdC/Aluminiu: 50, 150 și 250 comprimate filmate.  
Flacoane din PEÎD: 50 și 100 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 mofetil a determinat efecte teratogene la șobolani și iepuri, comprimatele de Micofenolat mofetil Stada 500 mg nu trebuie sfărâmate. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

STADA HEMOFARM SRL  
Calea Torontalului, km. 6



300633 Timisoara  
România

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

7889/2015/01-05

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

Data Reînnoire Autorizație - Iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023