

**MYFORTIC™**

micofenolato de sódio

**Forma farmacêutica e apresentações:**

Comprimidos revestidos gastro-resistentes de 180 mg ou 360 mg. Embalagens com 120 comprimidos revestidos.

**USO ADULTO****Composição:**

*MYFORTIC 180 mg*: cada comprimido contém 180 mg de ácido micofenólico (na forma de sal sódico). *Excipientes*: amido, povidona, crospovidona, lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio, ftalato de hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, indigotina e óxido de ferro vermelho.

*MYFORTIC 360 mg*: cada comprimido contém 360 mg de ácido micofenólico (na forma de sal sódico). *Excipientes*: amido, povidona, crospovidona, lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio, ftalato de hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, indigotina e óxido de ferro vermelho.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** MYFORTIC pertence à classe de medicamentos conhecida como imunossupressores. Os imunossupressores reduzem a resposta do corpo a agentes reconhecidos como “estranhos” – assim como órgãos transplantados. MYFORTIC é usado para prevenir a rejeição ao transplante renal. É usado juntamente com outros medicamentos contendo ciclosporina e corticóides.

**Cuidados de armazenamento:** Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), proteger da umidade e da luz. Armazenar na embalagem original.

**Prazo de validade:** A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

**Gravidez e lactação:** Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, sobre suspeita de gravidez ou se está planejando engravidar. Informe ao seu médico se está amamentando. Seu médico discutirá com você os riscos potenciais

de se tomar MYFORTIC durante a gravidez. O uso de MYFORTIC na gravidez pode aumentar o risco de defeitos no bebê. Não amamente enquanto estiver tomando MYFORTIC e após 6 semanas do término do tratamento. Mulheres devem ser orientadas quanto ao uso de contraceptivos antes de iniciar o tratamento com MYFORTIC. Elas devem utilizar contraceptivo antes e durante o tratamento com MYFORTIC e por 6 semanas após o término do tratamento. Fale com seu médico imediatamente se você engravidar durante o tratamento com MYFORTIC.

**Cuidados de administração:** Tome os comprimidos inteiros com o auxílio de um copo de água, com ou sem a alimentação. Não quebre ou amasse os comprimidos e não tome nenhum comprimido que esteja quebrado. Se você se esquecer de tomar uma dose, faça-o assim que se der conta do esquecimento, e então retorne ao seu esquema de tratamento. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Ver item “Posologia”.

**Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção do tratamento pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado.

**Reações adversas:** Como todo medicamento, MYFORTIC pode causar reações desagradáveis em algumas pessoas. Algumas das mais frequentes são constipação, diarreia, náuseas, infecções e diminuição de células brancas em seu sangue. O seu médico fará exames de sangue regulares para monitorar qualquer alteração no número de suas células sangüíneas ou alterações nos níveis de substâncias presentes em seu sangue, como açúcar, colesterol e lipídeos.

Alguns efeitos podem ser graves:

- ◆ Se você apresentar sintomas de infecção, incluindo febre, calafrio, suor, sensação de cansaço, sonolência ou falta de energia. Se você está tomando MYFORTIC você pode apresentar mais infecções do que o usual. Estas infecções podem ocorrer em vários sistemas do seu corpo mas são mais comuns no trato urinário, sistema respiratório e pele.
- ◆ Se você apresentar alterações visuais, perda de coordenação, perda de memória, dificuldade na fala ou compreensão e fraqueza muscular. Esses podem ser sinais e sintomas de uma infecção do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- ◆ Se você apresentar glândulas aumentadas, crescimento de pele novo ou aumentado ou uma alteração de uma pinta existente. Como pode ocorrer em pacientes sob tratamento imunossupressor, um número muito pequeno de pacientes tratados com MYFORTIC desenvolveu câncer de pele ou nódulos linfáticos.
- ◆ Se você apresentar cansaço não usual, dor de cabeça, falta de ar com exercício ou em repouso, tontura, dor no peito, palidez. Esses são sintomas de anemia (redução de células vermelhas do sangue).

Caso apresente qualquer um desses sinais ou sintomas, informe imediatamente seu médico.

Para mais informações, ver o item “Reações Adversas”.

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Lembre-se de avisar seu médico sobre os medicamentos sem prescrição médica como por exemplo os antiácidos (medicamentos para tratar dispepsia e azia). Informe seu médico se está tomando algum medicamento contendo azatioprina, qualquer outro medicamento imunossupressor, colestiramina, aciclovir, ganciclovir, antes de administrar vacinas de microorganismos atenuados e contraceptivos orais.

**Contra-indicações e precauções:** MYFORTIC é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenólico ou micofenolato de mofetila ou a qualquer um dos excipientes. Se você suspeitar que seja alérgico, solicite orientação do seu médico.

Tenha cuidado especial com MYFORTIC:

- Durante exposição à luz solar.
- MYFORTIC reduz o mecanismo de defesa do seu corpo, causando um risco aumentado de câncer de pele. Desta forma, você deve limitar sua exposição à luz solar e à luz UV (ultravioleta), utilizando roupa protetora apropriada e aplicando freqüentemente protetor solar com um alto fator de proteção.
- Informe imediatamente seu médico, se você apresentar qualquer sintoma de infecção (por exemplo, febre, dor de garganta), lesão e/ou sangramento inesperados.
- Se precisar ser vacinado (vacinas vivas), consulte seu médico antes.
- Se você tem ou teve um distúrbio grave do trato digestivo, como por ex. úlcera estomacal.
- Se você tem uma deficiência hereditária rara da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT), como a Síndrome de *Lesch-Nyhan* (também conhecida como Síndrome de *Kelley-Seegmiller*).
- O uso de MYFORTIC em mulheres grávidas pode aumentar o risco de defeitos no bebê (ver “Gravidez e lactação”). Se você for uma mulher em idade fértil: o tratamento com MYFORTIC não deve ser iniciado até que um teste negativo para gravidez seja obtido. Se você estiver grávida, desconfia que está grávida ou pretende engravidar, consulte seu médico.

Se alguma dessas situações se aplicar a você, informe seu médico antes de tomar MYFORTIC.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **Características**

#### ***Farmacodinâmica***

*Grupo farmacoterapêutico: imunossupressor (código ATC L04 A A06).*

O MPA inibe a proliferação de linfócitos T e B de forma mais potente do que outras células porque a proliferação dos linfócitos é criticamente dependente da via *de-novo* para a síntese de purinas, em contraste com outros tipos de células que podem utilizar uma via de salvamento. Logo, o mecanismo de ação é complementar aos inibidores de calcineurina, que interferem com a transcrição de citocinas poupando linfócitos T.

#### ***Farmacocinética***

*Absorção:* Após administração oral, o micofenolato de sódio é amplamente absorvido. De acordo com seu revestimento gastro-resistente, o tempo para concentração máxima de MPA foi aproximadamente de 1,5 a 2 horas. Estudos *in vitro* demonstraram que a formulação do revestimento entérico de MYFORTIC previne a liberação do MPA sob condições ácidas como no estômago.

Em pacientes receptores de transplantes renais estáveis sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão, a absorção gastrointestinal de MPA foi de 93% e a biodisponibilidade absoluta foi de 72%. A farmacocinética de MYFORTIC é proporcional à dose e linear nas doses estudadas de 180 a 2160 mg. Comparado ao jejum, a administração de MYFORTIC 720 mg com uma refeição hiperlipídica (55 g de gordura, 1.000 calorias) não teve efeito na exposição sistêmica ao MPA (AUC) que é o parâmetro farmacocinético mais importante ligado à eficácia. Entretanto, houve uma diminuição de 33% na concentração máxima de MPA ( $C_{máx}$ ).

*Distribuição:* O volume de distribuição do MPA no estado de equilíbrio é de 50 litros. O ácido micofenólico e o ácido micofenólico glucuronídeo possuem alta ligação às proteínas, 97% e 82% respectivamente. A concentração de MPA livre pode aumentar sob condições de diminuição de sítios de ligação das proteínas (uremia, deficiência hepática, hipoalbuminemia, uso concomitante de drogas com alta ligação às proteínas). Isto pode submeter os pacientes a um risco maior de reações adversas.

*Metabolismo:* A meia-vida do MPA é 11,7 horas e o *clearance* (depuração) é 8,6 L/h. O MPA é metabolizado principalmente pela glucuronil transferase para formar o glucuronídeo fenólico do MPA, ácido micofenólico glucuronídeo (MPAG). O MPAG é o metabólito predominante do MPA e não manifesta atividade biológica. Em pacientes estáveis submetidos ao transplante renal sob

imunossupressão com ciclosporina para microemulsão, aproximadamente 28% do MYFORTIC oral não é convertido a MPAG por metabolismo pré-sistêmico. A meia-vida do MPAG é maior do que a do MPA, aproximadamente 15,7 horas e seu *clearance* (depuração) é 0,45 L/h.

**Eliminação:** Quantidade mínima de MPA aparece na urina (<1,0%), a maioria do MPA é eliminado pela urina como MPAG. O MPAG secretado na bÍlis está disponível para desconjugação pela flora intestinal. O MPA resultante desta desconjugação pode então ser reabsorvido. Aproximadamente 6-8 horas após a administração, um segundo pico de concentração de MPA pode ser determinado, de acordo com a reabsorção do MPA desconjugado.

**Farmacocinética em pacientes submetidos ao transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão:** Estão apresentados na tabela abaixo os principais parâmetros farmacocinéticos para MPA após administração de MYFORTIC. A farmacocinética de dose única de MYFORTIC prediz a farmacocinética da dose múltipla e da administração crônica de MYFORTIC. No período inicial pós-transplante, a AUC média do MPA e principal  $C_{m\acute{a}x}$  do MPA foi aproximadamente metade da medida seis meses após o transplante.

**Principais (DP) parâmetros farmacocinéticos de MPA após administração de MYFORTIC em pacientes submetidos a transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão.**

<b>Adulto</b> <b>dose única</b> <b>n=24</b>	<b>Dose (oral)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)</b>
	720 mg	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
<b>Adulto</b> <b>dose múltipla x 6 dias</b> <b>2 vezes/dia</b> <b>n=12</b>	<b>Dose (oral)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (µg.h/mL)</b>
	720 mg	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)
<b>Adulto</b> <b>dose múltipla x 28 dias</b> <b>2 vezes/dia</b> <b>n=36</b>	<b>Dose (oral)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (µg.h/mL)</b>
	720 mg	2,5	31,2 (18,1)	71,2 (26,3)
<b>Adulto</b> <b>dose múltipla, crônica</b> <b>2 vezes/dia</b> <b>(Estudo ERLB 301)</b>	<b>Dose (oral)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (µg.h/mL)</b>

<b>n=48</b>				
14 dias pós-transplante	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 meses pós-transplante	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 meses pós-transplante	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
<b>Pediátrico</b>	<b>Dose (oral)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/mL)</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)</b>
<b>dose única</b>	450 mg/m <sup>2</sup>	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)
<b>n=10</b>				

*Insuficiência renal:* A farmacocinética do MPA parece ser inalterada sob a variação de função renal de normal até a ausência de função. Em contraposição, a exposição do MPAG aumentou com a diminuição da função renal, sendo a exposição do MPAG aproximadamente 8 vezes maior em anúria. O *clearance* (depuração) do MPA e MPAG não foi afetado pela hemodiálise. O MPA livre pode também aumentar significativamente na ocorrência de insuficiência renal. Isto pode ocorrer devido à diminuição da ligação de MPA às proteínas plasmáticas na presença de alta concentração sanguínea de uréia.

*Insuficiência hepática:* Em voluntários com cirrose alcoólica, o processo de glucuronidação hepática do MPA foi relativamente pouco afetado pela doença hepática parenquimal. Os efeitos da doença hepática neste processo provavelmente dependem da doença em particular. Entretanto, doença hepática com dano predominantemente biliar, como cirrose biliar primária, pode mostrar um efeito diferente.

*Pediátrico:* Existem dados limitados do uso de MYFORTIC em crianças. Na tabela acima a farmacocinética média de MPA (DP) é mostrada para pacientes pediátricos estáveis de transplante renal sob imunossupressão com ciclosporina para microemulsão. Uma maior variabilidade da C<sub>máx</sub> e AUC de MPA foi notada nestes pacientes pediátricos comparados com pacientes adultos de transplante renal. A AUC média do MPA nesta dose foi maior do que a tipicamente medida em adultos recebendo 720 mg de MYFORTIC. O *clearance* (depuração) médio aparente do MPA foi aproximadamente 7,7 L/h/m<sup>2</sup>. Para uma dose de MYFORTIC de 200-300 mg/m<sup>2</sup> seria esperado resultar em uma AUC de MPA de 30 a 50 µg.h/mL.

*Sexo:* Não há diferenças clinicamente significantes com respeito ao sexo na farmacocinética de MYFORTIC.

*Idosos:* Baseado em dados preliminares, a exposição de MPA não aparenta variar em um grau clinicamente significativo em função da idade.

### Dados de segurança pré-clínicos

Os sistemas hematopoiético e linfóide foram os principais órgãos a serem afetados em estudos toxicológicos conduzidos com micofenolato de sódio em ratos e camundongos. Esse efeito ocorreu em níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou menores à exposição clínica da dose recomendada de 1,44 g/dia de MYFORTIC em pacientes submetidos a transplante renal.

O perfil da toxicidade não clínica de micofenolato de sódio parece estar de acordo com efeitos adversos observados em humanos expostos ao MPA, que agora fornecem dados de segurança de maior relevância à população de pacientes (ver “Reações adversas”).

O micofenolato de sódio não teve efeito na fertilidade em ratos machos na dose oral de até 40 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a esta dose representa aproximadamente 9 vezes a exposição da dose clínica testada de 1,44 g de MYFORTIC por dia. Nenhum efeito na fertilidade nas fêmeas foi observado até a dose de 20 mg/kg, uma dose na qual já foi observada toxicidade materna e embriotoxicidade.

Em um estudo de teratogenicidade realizado com micofenolato de sódio em ratos, a uma dose tão baixa quanto 1 mg/kg, foram observadas malformações na prole, incluindo anoftalmia, exencefalia e hérnia umbilical. A exposição sistêmica a esta dose representa 0,05 vezes a exposição clínica da dose de 1,44 g/dia de MYFORTIC (ver “Gravidez e lactação”). Não há diferenças qualitativas ou quantitativas relevantes no potencial teratogênico do micofenolato de sódio e do micofenolato de mofetila.

Doses orais únicas de MPA são moderadamente bem toleradas em ratos (DL<sub>50</sub> de 350 – 700 mg/kg), bem toleradas em camundongos ou macacos (DL<sub>50</sub> maior que 1000 mg/kg), e extremamente bem tolerada em coelhos (DL<sub>50</sub> maior que 6000 mg/kg).

O potencial genotóxico de micofenolato de sódio foi determinado em cinco ensaios. O MPA foi genotóxico no ensaio linfoma/timidinaquinase de rato, no teste de micronúcleo em células de *hamsters* chinês V79 e no ensaio *in vivo* de micronúcleos de rato. O micofenolato de sódio não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana ou no ensaio de aberração cromossômica em linfócitos humanos. A menor dose que mostrou efeitos genotóxicos em micronúcleos de medula óssea de rato resultou em aproximadamente 3 vezes a exposição sistêmica (AUC ou C<sub>máx</sub>) observada em pacientes submetidos a transplante renal na dose clínica testada de 1,44 g de MYFORTIC por dia. Não há diferenças qualitativas ou quantitativas no potencial genotóxico de micofenolato de sódio e micofenolato de mofetila. É provável que a atividade mutagênica observada deveu-se a uma alteração na abundância relativa de nucleotídeos no *pool* celular usado para a síntese de DNA.

Em um estudo de carcinogenicidade oral de 104 semanas em ratos, micofenolato de sódio em doses diárias de até 9 mg/kg não foi tumorigênico. A dose mais alta testada resultou em aproximadamente 0,6-1,2 vezes a exposição sistêmica observada em pacientes submetidos a transplante renal na dose

recomendada de 1,44 g/dia. Resultados similares foram observados em um estudo paralelo em ratos realizado com micofenolato de mofetila. Em um ensaio de carcinogenicidade oral de 26 semanas em um modelo de rato transgênico P53<sup>±</sup> (heterozigoto), o micofenolato de sódio a uma dose diária de até 200 mg/kg não foi tumorigênico. A dose mais alta testada foi 200 mg/kg, resultando em aproximadamente 5 vezes a exposição sistêmica observada em pacientes submetidos a transplante renal (1,44 g/dia).

### **Indicações**

MYFORTIC é indicado, em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides, para a profilaxia da rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal alogênico.

### **Contra-indicações**

*MYFORTIC é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenólico ou micofenolato de mofetila ou a qualquer um dos excipientes.*

### **Precauções e Advertências**

***Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.***

*MYFORTIC é um inibidor da IMPDH (inosina monofosfato desidrogenase). Portanto, na teoria deve ser evitado em pacientes com deficiência hereditária rara de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase (HGPRT) como Síndrome de Lesch-Nyhan e de Kelley-Seegmiller.*

*O uso de MYFORTIC durante a gravidez está associado ao risco aumentado de malformações congênitas. A terapia com MYFORTIC não deve ser iniciada até que o resultado negativo do teste de gravidez seja obtido. Para informação no uso durante a gravidez e sobre requisitos contraceptivos veja “Gravidez e lactação”.*

*Pacientes recebendo regimes imunossupressores envolvendo combinações de drogas, incluindo MYFORTIC, apresentam um maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente cutâneas (ver “Reações adversas”). O risco parece estar mais relacionado à intensidade e duração do grau de imunossupressão do que ao uso de algum agente específico. Como uma recomendação geral para minimizar o risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e do uso de filtro solar com alto fator de proteção.*



*Pacientes recebendo MYFORTIC devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada, sangramento ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.*

*A supressão excessiva do sistema imune aumenta a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse (ver “Reações adversas”).*

*Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), alguns fatais, em pacientes tratados com micofenolato de mofetila (ver “Reações adversas”). O micofenolato de mofetila (MMF) é metabolizado em ácido micofenólico (MPA), que é o ingrediente ativo de MYFORTIC e a forma ativa do fármaco. De maneira geral, os casos relatados apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e prejuízo das funções imunes. Em pacientes imunossuprimidos, os médicos devem considerar LMP no diagnóstico diferencial nos pacientes que relatarem sintomas neurológicos e uma consulta a um neurologista deve ser considerada como clinicamente indicada. Deve-se considerar a redução da imunossupressão total nos pacientes que desenvolverem LMP. Entretanto, nos pacientes que receberam transplante a redução da imunossupressão pode colocar o enxerto em risco.*

*Pacientes recebendo MYFORTIC devem ser monitorados para neutropenia, que pode estar relacionada ao MPA somente, medicações concomitantes, infecções virais, ou algumas combinações destas causas. Pacientes tomando MPA devem realizar contagem das células sanguíneas semanalmente durante o primeiro mês, duas vezes por mês durante o segundo e terceiro mês de tratamento, então mensalmente durante o primeiro ano. Se o paciente apresentar neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) é apropriado interromper ou descontinuar MYFORTIC.*

*Os pacientes devem ser informados que durante o tratamento com MPA, a vacinação pode ser menos efetiva e o uso de vacinas de microorganismos vivos atenuados deve ser evitado (ver “Interações medicamentosas”). Vacinação contra influenza pode ser de valor. Os prescritores devem recorrer a normas nacionais para vacinação contra influenza.*

*Devido a derivados do MPA terem sido associados com um aumento na incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos não freqüentes de ulceração no trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração, MPA deve ser administrado com cautela em pacientes com sérios distúrbios ativos no sistema digestivo.*

*MYFORTIC tem sido administrado em combinação com os seguintes agentes em estudos clínicos: globulina antitímócito, basiliximabe, ciclosporina para microemulsão e corticosteróides. A eficácia e segurança do uso de MYFORTIC com outros agentes imunossupressores não têm sido estudadas.*

### **Gravidez**

O uso de MYFORTIC durante a gravidez está associado com um risco aumentado de malformações congênitas. Embora não haja estudos adequados e bem controlados com MYFORTIC conduzidos em mulheres grávidas, baseado nos dados do Registro Nacional de Transplantes na Gravidez (RNTG) dos Estados Unidos (US National Transplant Pregnancy Registry – NTPR), o uso de micofenolato de mofetila em combinação com outros imunossupressores durante a gravidez foi associado com o aumento de 22% (quatro casos em 18 nascidos vivos com exposição) na taxa de malformação congênita, comparada com a taxa de 4-5% de malformações observadas entre pacientes transplantados no RNTG. As malformações congênitas que foram relatadas com micofenolato de mofetila incluem ouvido externo e outras anomalias faciais incluindo fissura congênita do lábio superior e palato, hérnia diafragmática congênita, anomalias dos membros distais e coração. O micofenolato de mofetila é convertido em ácido micofenólico após administração oral ou intravenosa. O potencial teratogênico do ácido micofenólico foi observado em estudos em animais (ver “Dados de segurança pré-clínicos”).

A terapia com MYFORTIC não deve ser iniciada até que o resultado negativo para o teste de gravidez seja obtido.

MYFORTIC deve ser utilizado em mulheres grávidas somente se o benefício potencial superar o risco potencial ao feto. Os pacientes devem ser instruídos a consultar seu médico imediatamente em caso de gravidez.

Métodos contraceptivos efetivos devem ser utilizados antes do início da terapia com MYFORTIC, durante a terapia e por seis semanas após a descontinuação do tratamento (ver “Interações medicamentosas”).

### **Lactação**

Não se sabe se MPA é excretado no leite humano. Devido ao potencial risco de reações adversas sérias em lactentes por micofenolato de sódio, uma decisão deve ser tomada quanto a descontinuar o medicamento ou descontinuar a amamentação durante o tratamento, ou durante as seis semanas após a interrupção do tratamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Nenhum estudo sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. O mecanismo de ação, o perfil farmacodinâmico e as reações adversas relatadas indicam que este efeito não é comum.

### **Interações medicamentosas**

- *azatioprina*: como administração de MYFORTIC com azatioprina ainda não foi estudada, estes medicamentos não devem ser administrados em conjunto.

- *Vacinas de microorganismos vivos*: não devem ser administradas em pacientes com resposta imune debilitada. Pode haver uma resposta diminuída dos anticorpos para outras vacinas (ver o item “Precauções e Advertências”).
- *aciclovir*: altas concentrações plasmáticas de MPAG (ácido micofenólico glucuronídeo) e aciclovir podem ocorrer na presença de disfunção renal. Portanto, existe o potencial destas duas drogas competirem pela secreção tubular, resultando em um possível aumento na concentração de ambas, MPAG e aciclovir. Nesta situação os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente.
- *Antiácidos com hidróxidos de alumínio e magnésio*: a absorção do micofenolato de sódio foi diminuída quando administrado com antiácidos. A administração concomitante de MYFORTIC e antiácidos contendo hidróxido de magnésio e de alumínio resulta em uma diminuição de 37% na exposição sistêmica de MPA e de 25% na concentração máxima de MPA. Deve-se ter cautela na co-administração de antiácidos (contendo hidróxido de alumínio e de magnésio) com MYFORTIC.
- *colestiramina e drogas que interferem na circulação enteroepática*: devido a sua capacidade de bloquear a circulação entérica de drogas, colestiramina pode diminuir a exposição de MPA. Deve-se ter cautela na co-administração de colestiramina ou drogas que interfiram na circulação enteroepática, pois estas podem diminuir a eficácia de MYFORTIC.
- *ganciclovir*: A farmacocinética de MPA e MPAG não é afetada pela adição de ganciclovir. O *clearance* (depuração) de ganciclovir não é afetado nas condições de exposição terapêutica ao MPA. Entretanto, em pacientes com deficiência renal nos quais MYFORTIC e ganciclovir são co-administrados, as recomendações de dose de ganciclovir devem ser observadas e os pacientes monitorados cuidadosamente.
- *tacrolimo*: em um estudo cruzado com inibidores de calcineurina em pacientes estáveis submetidos a transplante renal, a farmacocinética em estado de equilíbrio de MYFORTIC foi medida durante tratamentos conjuntos com NEORAL<sup>®</sup> e tacrolimo. A AUC média de MPA foi 19% mais alta e C<sub>máx</sub> cerca de 20% mais baixa. De modo inverso, a AUC média e C<sub>máx</sub> de MPAG foram cerca de 30% inferior quando tratado com tacrolimo em relação ao NEORAL<sup>®</sup>.
- *Contraceptivos orais*: Contraceptivos orais sofrem metabolismo oxidativo enquanto MYFORTIC é metabolizado por glucuronidação. Não é previsto um efeito clínico significativo dos contraceptivos orais na farmacocinética de MYFORTIC. Entretanto, dado que o efeito a longo prazo da administração de MYFORTIC na farmacocinética dos contraceptivos orais não é conhecido, é possível que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser prejudicialmente afetada (ver “Gravidez e lactação”).
- *ciclosporina A*: a farmacocinética da ciclosporina A não foi afetada em pacientes estáveis submetidos a transplante renal tomando MYFORTIC em doses atingindo o estado de equilíbrio.

### **Reações adversas**

Os seguintes efeitos colaterais compreendem as reações adversas de dois estudos clínicos controlados. Os estudos avaliaram a segurança de MYFORTIC e micofenolato de mofetila em 423 pacientes submetidos a transplante renal de-novo e em 322 pacientes submetidos a transplante renal em fase de manutenção (randomizados 1:1); a incidência de efeitos adversos foi similar entre os tratamentos em cada população.

As reações adversas mais comuns ( $\geq 10\%$ ) associadas com a administração de MYFORTIC em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides incluem leucopenia e diarreia.

### **Malignidades**

Pacientes recebendo regimes imunossupressores envolvendo combinação de drogas, incluindo MPA, apresentam maior risco de desenvolverem linfomas e outras malignidades, particularmente de pele (ver "Precauções e Advertências"). Taxas totais de malignidades observadas em estudos clínicos com MYFORTIC são: doença linfoproliferativa ou linfoma desenvolvido em 2 pacientes de-novo (0,9%) e em 2 pacientes em manutenção (1,3%) recebendo MYFORTIC por até 1 ano: carcinoma cutâneo não-melanoma ocorreu em 0,9% de-novo e 1,8% em pacientes em manutenção recebendo MYFORTIC por até um ano; outros tipos de malignidades ocorreram em 0,5% de-novo e 0,6% em pacientes em manutenção.

### **Infecções oportunistas**

Todos os pacientes transplantados apresentam maior risco de infecções oportunistas; o risco aumentou conforme a carga imunossupressiva total (ver "Precauções e Advertências"). As infecções oportunistas mais comuns nos pacientes submetidos a transplante renal de-novo, recebendo MYFORTIC com outro medicamento imunossupressor em estudos clínicos controlados de pacientes submetidos a transplante renal acompanhados por um ano foram CMV, candidíase e herpes simplex. A taxa total de infecções por CMV (sorologia, viremia ou doença) observados em estudos clínicos com MYFORTIC foi relatada em 21,6% dos pacientes receptores de transplante renal de-novo e em 1,9% dos pacientes submetidos a transplante renal em fase de manutenção.

### **Pacientes idosos**

Pacientes idosos geralmente podem apresentar maior risco de reações adversas devido à imunossupressão. Pacientes idosos recebendo MYFORTIC como parte de um regime imunossupressor combinado, não mostraram ter um risco maior de reações adversas comparado com indivíduos jovens nos estudos clínicos de MYFORTIC.

### **Outras reações adversas**

A tabela abaixo contém reações adversas possíveis ou prováveis associadas ao MYFORTIC relatadas em dois estudos clínicos multicêntricos, fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados:

um paciente em receptores de transplante renal de-novo e outro em receptores de transplante renal em fase de manutenção. A dose administrada nestes estudos foi de 1.440 mg/dia por 12 meses juntamente com ciclosporina para microemulsão e corticóides. Os resultados foram compilados de acordo com o MedDRA.

As reações adversas estão listadas de acordo com as categorias abaixo:

Muito comum:  $\geq 10\%$  ( $\geq 1/10$ )

Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$  ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$  ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

Raro:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$  ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

Muito raro:  $< 0,01\%$  ( $< 1/10.000$ )

<b>Sistema Corpóreo</b>	<b>Incidência</b>	<b>Reações adversas</b>
Infecções e infestações	Muito Comum	infecções causadas por fungos, bactérias e vírus.
	Comum	Infecções do trato respiratório superior, pneumonia.
	Incomum	feridas infeccionadas, sepse*, osteomielite*.
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	leucopenia.
	Comum	anemia, trombocitopenia.
	Incomum	linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatia*.
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	cefaléia.
	Incomum	tremor, insônia*.
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal.	Comum	tosse.
	Incomum	congestão pulmonar*, respiração ofegante*.
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	diarréia.
	Comum	distensão abdominal, dor abdominal, sensibilidade abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, perda de fezes, náusea, vômito, gastrite.

	<i>Incomum</i>	<i>sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, halitose*, íleo*, esofagite*, úlcera péptica*, subíleo*, descoloração da língua*, hemorragia gastrointestinal, boca seca*, feridas na boca*, obstrução do ducto parotídeo*, doença do refluxo gastroesofágico*, hiperplasia da gengiva*, peritonite*.</i>
<i>Distúrbios gerais e condições no local da administração</i>	<i>Comum</i>	<i>pirexia, fadiga.</i>
	<i>Incomum</i>	<i>doença influenza “like”, edema nos membros inferiores*, dor, rigor*, sede*, fraqueza*.</i>
<i>Distúrbios de metabolismo e nutrição</i>	<i>Incomum</i>	<i>anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus*, hipercolesterolemia*, hiperfosfatemia.</i>
<i>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</i>	<i>Incomum</i>	<i>alopecia, contusão*.</i>
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>	<i>Comum</i>	<i>testes anormais da função hepática.</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>	<i>Incomum</i>	<i>taquicardia, edema pulmonar*, extra-sístole ventricular*.</i>
<i>Distúrbios oculares</i>	<i>Incomum</i>	<i>Conjuntivite*, visão embaçada*.</i>
<i>Distúrbios do tecido músculoesquelético, conectivo e do tecido ósseo.</i>	<i>Incomum</i>	<i>Artrite*, dor na costas, fadiga muscular*.</i>
<i>Neoplasmas malignos e benignos</i>	<i>Incomum</i>	<i>papiloma cutâneo*, carcinoma de células basais*, sarcoma de Kaposi*, distúrbios linfoproliferativos, carcinoma de células escamosas*.</i>
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>	<i>Incomum</i>	<i>sonhos anormais*, percepções delirantes*.</i>
<i>Distúrbios renais e urinários</i>	<i>Comum</i>	<i>creatinina sanguínea aumentada.</i>
	<i>Incomum</i>	<i>hematúria*, necrose tubular renal*, constrição uretral.</i>
<i>Distúrbios do sistema reprodutivo e distúrbios</i>	<i>Incomum</i>	<i>Impotência*.</i>

nas mamas		
-----------	--	--

\* evento reportado em apenas um paciente (de 372).

*Nota: Pacientes receptores de transplante renal foram tratados diariamente com 1.440 mg de MYFORTIC até um ano. Um perfil similar foi observado na população submetida a transplante de-novo e em fase de manutenção, entretanto, a incidência tende a ser menor nos pacientes em fase de manutenção.*

Os seguintes efeitos adversos adicionais são atribuídos aos compostos do ácido micofenólico (incluindo MMF) como um efeito da classe:

**Gastrintestinal:** colite, esofagite (incluindo colite e esofagite por CMV), gastrite por CMV, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrintestinal, úlcera gástrica, úlcera duodenal, íleo.

**Distúrbios relacionados à imunossupressão:** sérios, algumas vezes infecções com risco de morte, incluindo meningite, endocardite infecciosa, tuberculose e infecção micobacteriana atípica. Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), alguns fatais, em pacientes tratados com micofenolato de mofetila (ver “Precauções e advertências”).

**Hematológica:** neutropenia e pancitopenia.

## Posologia

O tratamento com MYFORTIC deve ser iniciado e acompanhado por especialistas de transplante apropriadamente qualificados.

MYFORTIC deve ser iniciado em pacientes *de-novo* dentro de 48 horas após o transplante. A dose recomendada é 720 mg (4 comprimidos de 180 mg ou 2 comprimidos de 360 mg) administrada duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Em pacientes recebendo 2 g de micofenolato de mofetila, o tratamento pode ser substituído por 720 mg de MYFORTIC administrados duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg).

MYFORTIC pode ser administrado com ou sem a alimentação.

MYFORTIC 180 mg é um comprimido redondo bege claro, com bordas chanfradas e com a letra C impressa em uma face do comprimido. MYFORTIC 360 mg é um comprimido oval alaranjado pálido, com bordas chanfradas e com as letras CT impressas em uma face do comprimido.

Este medicamento não deve ser partido a fim de manter a integridade do revestimento gastro-resistente. Evite inalação ou contato direto da pele e membranas mucosas com o pó, caso seja necessário partir o comprimido.

## Crianças

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Os dados de farmacocinética para pacientes pediátricos submetidos a transplante renal disponíveis são limitados (ver “Farmacocinética”).

#### **Idosos**

Não são requeridos ajustes nesta população de pacientes.

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes apresentando atraso na função renal pós-operatória (ver “Farmacocinética”). Pacientes com insuficiência renal grave crônica (taxa de filtração glomerular  $< 25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) devem ser cuidadosamente monitorados.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Nenhum ajuste na dose é necessário para pacientes submetidos a transplante renal com doença hepática parenquimatosa grave.

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

Rejeição de transplante renal não induz alterações na farmacocinética do ácido micofenólico (MPA); redução da dosagem ou interrupção de MYFORTIC não é necessária.

#### **Superdose**

Não foi relatada nenhuma experiência de superdose com MYFORTIC em humanos.

Embora diálise pode ser utilizada para remover o metabólito inativo MPAG, este procedimento não remove quantidades clinicamente significantes da parte ativa de MPA. Isto deve-se em grande parte à alta ligação do MPA a proteínas plasmáticas, 97%. Por interferir com a circulação enteroepática de MPA, sequestrantes do ácido biliar, como colestiramina, podem reduzir a exposição sistêmica ao MPA.



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS - 1.0068.0897

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade – Vide cartucho.

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP.

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.

<sup>TM</sup> = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.



*BPI 15.05.08*

*2008-PSB / GLC-0134-e*