

micofenolato de mofetila

Imunossupressor; inibidor da IMPDH

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome do produto:** CellCept®

**Nome genérico:** micofenolato de mofetila

**Forma farmacêutica, via de administração e apresentação**

Comprimidos revestidos de 500 mg. Uso oral. Caixas com 50 comprimidos.

## USO ADULTO

### Composição

Cada comprimido revestido de **CellCept®** contém:

*Princípio ativo:* micofenolato de mofetila ..... 500 mg

*Excipientes:* croscarmelose sódica, celulose microcristalina, polividona K-90, estearato de magnésio, hipromelose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, propilenoglicol 400, laca de indigo carmim e óxido de ferro amarelo.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

**CellCept®** é um potente inibidor de uma enzima chamada inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), responsável pela síntese de proteínas que fazem parte do DNA de linfócitos, uma das principais células envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes.

### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

O **CellCept®** é efetivo na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado.

### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contra-indicações

Informe ao seu médico se você tem alergia ao **CellCept®** ou se tem outras doenças alérgicas. Informe se você tem ou já teve problemas com seu sistema digestivo, como úlcera estomacal. Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

#### Advertências/Precauções

De forma similar aos pacientes recebendo regimes imunossupressores abrangendo combinações de drogas, os pacientes que recebem **CellCept®** como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver alguns tipos de tumores malignos, particularmente de pele. O risco parece estar mais relacionado à intensidade e duração da imunossupressão do que ao uso de um agente específico. Assim, de maneira similar a todos os pacientes sob risco aumentado de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz

ultravioleta deverá ser limitada através do uso de roupa de proteção adequada e do uso de filtros solares com alto fator de proteção.

Pacientes recebendo CellCept® devem relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada ou sangramentos.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com CellCept®. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune. Em pacientes imunodeprimidos, a LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação do neurologista deve ser realizada, se clinicamente indicada.

Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com CellCept® em associação com outros agentes imunossupressores. O mecanismo de indução de APSV pelo micofenolato de mofetila é desconhecido; a contribuição relativa dos outros imunossupressores e suas combinações em um esquema de imunossupressão também são desconhecidas. Em alguns casos a APSV foi reversível com a redução da dose ou suspensão do uso de CellCept®. Em pacientes transplantados, porém, a redução da imunossupressão pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado.

Durante o tratamento com CellCept®, as vacinações poderão ser menos eficazes e o uso de vacinas de vírus vivo atenuado deve ser evitado. A vacinação contra gripe pode ser útil. Consulte o seu médico a respeito do assunto se tiver alguma dúvida.

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.

### **Principais interações medicamentosas**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Informe ao seu médico se você está tomando outros medicamentos, como aciclovir, antiácidos, como hidróxido de alumínio ou magnésio, antibióticos e ligantes de fosfato livres de cálcio, uma vez que estes produtos podem alterar a absorção e distribuição de CellCept®. Antes de iniciar o tratamento, assegure-se que seu médico tenha conhecimento de que você está tomando outros medicamentos (incluindo aqueles que não foram prescritos pelo seu médico). Isto é importante, visto que o uso de mais de um medicamento simultaneamente poderá reforçar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seis semanas do seu término. Você deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de tomar CellCept®, durante o tratamento e por seis semanas após seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Têm sido relatadas malformações congênitas, incluindo malformações de orelha, em descendentes de pacientes expostos ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **CellCept®** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

**Não há contra-indicação relativa às faixas etárias.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **4. MODO DE USO**

### **Aspecto físico**

**CellCept®** apresenta coloração lavanda com a inscrição CellCept 500 mg em um dos lados e ROCHE no outro.

Utilize **CellCept®** comprimidos exatamente como seu médico prescreveu.

Consulte seu médico antes de tomar outros medicamentos. Não use nem misture medicamentos por conta própria.

Deve-se ingerir **CellCept®** com um pouco de água.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser quebrados, nem esmagados. Não ingerir comprimidos quebrados.

Se atingir os olhos, lave o local com bastante água e sabão e enxágüe com muita água.

A dose usual de **CellCept®** é de 1 g (2 comprimidos) a 1,5 g (3 comprimidos) duas vezes por dia, conforme o caso. O seu médico saberá calcular a dose adequada para o seu caso.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Os problemas mais comuns que aparecem nos pacientes tomando **CellCept®** são: diarreia, vômitos, dispepsia, leucopenia (menor número de glóbulos brancos no sangue), anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue), sepse (infecção generalizada) e outros tipos de infecção, incluindo doença pelo citomegalovírus, candidíase e herpes simples. Também há chance maior de ocorrência de neoplasias benignas e malignas (câncer benigno e maligno) principalmente de pele e no sangue (linfoma). Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis ou lesões de pele.

## 6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A experiência com superdose de **CellCept**<sup>®</sup> em humanos é muito limitada. Em caso de administração de doses maiores do que as doses recomendadas pelo médico podem aparecer as reações adversas características do medicamento, como diarreia, vômito, diminuição do número de glóbulos brancos, infecções, entre outras. Caso ocorra diminuição do número de glóbulos brancos, o médico irá orientar se deve suspender a administração de **CellCept**<sup>®</sup> ou diminuir a dose.

**Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.**

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

**CellCept**<sup>®</sup> deve ser mantido em sua embalagem original. Os comprimidos devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Farmacodinâmica**

O micofenolato de mofetila (MMF) é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (MPA). MPA é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e, portanto, inibe a via *de novo* da síntese do nucleotídeo guanosina sem incorporação ao DNA. O mecanismo pelo qual o MPA inibe a atividade enzimática da IMPDH parece estar relacionado à capacidade do MPA em mimetizar estruturalmente tanto o co-fator dinucleotídeo adenina nicotinamida, como uma molécula catalítica de água. Isto impede a oxidação do IMP a xantose-5'-monofosfato, que é um passo fundamental na síntese *de novo* do nucleotídeo guanosina. O MPA tem efeito citostático maior nos linfócitos do que em outras células, pois os linfócitos T e B são extremamente dependentes, para a sua proliferação, da via *de novo* da síntese das purinas, ao passo que outras células podem utilizar vias alternativas.

#### **Farmacocinética**

A farmacocinética do MMF foi estudada em pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático. Em geral, o perfil farmacocinético do MPA é semelhante em pacientes de transplante renal e cardíaco. No período precoce do transplante hepático, pacientes recebendo uma dose de 1,5 g oral ou intravenosa de MMF tiveram níveis de MPA similares aos dos receptores de transplante renal recebendo 1 g oral ou intravenoso de MMF.

#### **Absorção**

Após a administração oral, o **CellCept**<sup>®</sup> sofre rápida e extensa absorção, sendo completamente metabolizado para MPA, seu metabólito ativo. A biodisponibilidade média do **CellCept**<sup>®</sup> oral, baseado na AUC do MPA, está relacionada em 94% com o **CellCept**<sup>®</sup> IV.

O **CellCept**<sup>®</sup> pode ser mensurado, sistemicamente, durante a infusão intravenosa; entretanto, após a administração oral, o **CellCept**<sup>®</sup> está abaixo do limite de quantificação (0,4 mcg/mL).

No período de pós-transplante recente (< 40 dias), os pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático apresentaram redução média da AUC do MPA de aproximadamente 30% e redução da  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 40% comparada ao período de pós-transplante tardio (3 - 6 meses). Os valores da AUC do MPA obtidos após administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa no índice de infusão recomendado para pacientes submetidos a transplante renal na fase pós-transplante imediata são comparáveis àqueles observados após administração oral. Em pacientes submetidos a transplante hepático, a administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa seguida pela administração de 1,5 g duas vezes ao dia por via oral, resultou em valores de AUC do MPA semelhantes àqueles encontrados nos pacientes submetidos a transplante renal que receberam 1g duas vezes ao dia de **CellCept**<sup>®</sup>.

A alimentação não teve nenhum efeito sobre a extensão da absorção (AUC do MPA) do **CellCept**<sup>®</sup> quando administrado na dose de 1,5 g duas vezes ao dia, em pacientes de transplante renal. Porém, a  $C_{m\acute{a}x}$  do MPA apresentou diminuição de 40% na presença de alimento.

#### *Distribuição*

Como resultado da recirculação entero-hepática, normalmente é observado aumento secundário na concentração plasmática do MPA em aproximadamente 6 - 12 horas após a administração da dose. A redução da área sob a curva (AUC) do MPA em aproximadamente 40% está associada à co-administração de colestiramina (4 g três vezes ao dia), indicando que existe interrupção da recirculação entero-hepática. O MPA, em concentrações clinicamente relevantes, apresenta-se ligado em 97% à albumina plasmática.

#### *Metabolismo*

O MPA é metabolizado principalmente pela glucoronil transferase para formar o glucoronídeo fenólico do MPA (MPAG), que não é farmacologicamente ativo. *In vivo*, o MPAG é convertido em MPA livre através da recirculação entero-hepática.

#### *Eliminação*

Uma porção desprezível da droga é excretada na forma de MPA (< 1% da dose) na urina. O **CellCept**<sup>®</sup> marcado radioativamente, quando administrado por via oral, foi completamente recuperado, sendo 93% da dose recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (aproximadamente 87%) da dose administrada foi excretada na urina sob a forma de MPAG.

Em concentrações clínicas normais, o MPA e o MPAG não são removidos pela hemodiálise. No entanto, em concentrações altas do MPAG (> 100 mcg/mL), pequenas quantidades dele são removidas. Por interferirem na circulação entero-hepática da droga, os seqüestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, reduzem a AUC do MPA (vide item *Superdosagem*).

#### *Bioequivalência*

A bioequivalência do **CellCept**<sup>®</sup> foi avaliada. Dois comprimidos de 500 mg se mostraram equivalentes a quatro cápsulas de 250 mg.

### ***Farmacocinética em situações clínicas especiais***

#### Pacientes com grave comprometimento renal

Em estudo de dose única (seis pacientes por grupo), a média das AUCs do MPA plasmático observada em indivíduos com disfunção renal crônica grave (velocidade de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi 28 - 75% maior em relação à observada em voluntários saudáveis normais ou indivíduos com menor grau de comprometimento renal. A AUC do MPAG em dose única foi três a seis vezes maior em indivíduos com disfunção renal grave em relação aos indivíduos com disfunção renal moderada ou a indivíduos normais saudáveis, concordando com a eliminação renal conhecida do MPAG. Não se estudou o efeito de doses múltiplas de **CellCept**<sup>®</sup> em pacientes com disfunção renal crônica grave.

#### Pacientes com retardo na função do enxerto renal

Nos pacientes com retardo da função do enxerto renal pós-transplante, a AUC<sub>0-12</sub> média do MPA foi comparável à observada em pacientes transplantados sem problemas da função do enxerto renal pós-transplante. Deve haver um aumento transitório da fração livre e da concentração plasmática do MPA em pacientes com retardo na função do enxerto. Ajuste na dose do **CellCept**<sup>®</sup> não parece ser necessária (vide item *Posologia*). A AUC<sub>0-12</sub> média do MPAG plasmático foi duas a três vezes maior do que em pacientes sem retardo na função do enxerto renal pós-transplante. Em pacientes com retardo primário na função do enxerto após o transplante renal, as concentrações plasmáticas do MPAG acumularam; acúmulo do MPA, se houve, foi muito pequeno.

#### Pacientes com comprometimento hepático

A farmacocinética do MPAG e do MPA não foi afetada, em termos relativos, pela doença do parênquima hepático em voluntários com cirrose alcoólica tratados com **CellCept**<sup>®</sup> oral ou intravenoso. Os efeitos da doença hepática sobre estes processos dependem, provavelmente, da doença específica. Todavia, a doença hepática com dano predominantemente biliar, como a cirrose biliar primária, pode apresentar efeito diferente.

#### Idosos (≥ 65 anos)

O comportamento do **CellCept**<sup>®</sup> em idosos não foi avaliado formalmente.

#### Crianças (idade ≤ 18 anos)

Os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados em 55 pacientes de transplante renal pediátrico (com idade que variou de um a 18 anos) que receberam **CellCept**<sup>®</sup> por via oral na dose de 600 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia (até o máximo de 1 g duas vezes ao dia). Esta dose alcançou valores de AUC do MPA semelhantes àqueles observados em pacientes adultos que receberam **CellCept**<sup>®</sup> na dose de 1 g duas vezes ao dia no período pós-transplante precoce e tardio. Os valores da AUC do MPA de acordo com os grupos etários foram semelhantes no período pós-transplante precoce e tardio. Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Em modelos experimentais, o **CellCept**<sup>®</sup> não foi tumorigênico. A dose mais alta testada em estudos de carcinogenicidade em animais resultou em aproximadamente duas a três vezes a exposição sistêmica (AUC ou C<sub>máx</sub>) observada em pacientes de transplante renal na dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica (AUC ou C<sub>máx</sub>) observada em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Dois ensaios genotóxicos (ensaio em ratos do linfoma/timidina quinase e ensaio em ratos da aberração micronuclear) mostraram o potencial do **CellCept**<sup>®</sup> de causar instabilidade cromossômica em dose com níveis altamente tóxicos. Outros testes genotóxicos (ensaio da mutação bacteriana, ensaio da conversão genética mitótica da levedura ou ensaio da aberração cromossômica das células ovarianas de hamster chinês) não mostraram atividade mutagênica.

O **CellCept**<sup>®</sup> não apresentou efeito na fertilidade de ratos machos em doses orais até 20 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a esta dose representa duas a três vezes a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Em estudos de reprodução e fertilidade feminina em animais, doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformação (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) na primeira geração de filhotes, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a esta dose foi aproximadamente 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco. Nenhum efeito na fertilidade ou nos parâmetros reprodutivos foi observado nas fêmeas com crias ou nas gerações subsequentes.

Em estudos teratogênicos em ratos e coelhos, reabsorção fetal e malformações ocorreram em ratos na dose de 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) e em coelhos na dose de 90 mg/kg/dia (incluindo anormalidades cardiovascular e renal, como ectopia de cordão e renal,

e hérnia diafragmática e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a estes níveis é aproximadamente equivalente a menos de 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco (vide item *Gravidez e lactação*).

Os sistemas hematológico e linfático são os primeiros a serem comprometidos em estudos toxicológicos realizados com **CellCept**<sup>®</sup> em ratos, camundongos, cachorros e macacos. Estes efeitos ocorreram em níveis de exposição sistêmica que são menores do que a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal. Efeitos gastrintestinais foram observados em cachorros em níveis de exposição sistêmica equivalentes ou menores do que a exposição na dose recomendada. Efeitos gastrintestinal e renal compatível com desidratação também foram observados em macacos com a dose mais elevada (níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou maiores do que a exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica do **CellCept**<sup>®</sup> parece ser compatível com os eventos adversos observados em estudos clínicos em humanos, que atualmente fornecem dados de segurança de maior relevância para os pacientes (vide item *Reações adversas*).

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Eficácia

O **CellCept**<sup>®</sup> foi administrado, em estudos clínicos, para a prevenção de episódios de rejeição em transplante renal, cardíaco e hepático, em associação com os seguintes agentes: imunoglobulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina A e corticosteróide. O **CellCept**<sup>®</sup> foi também utilizado, em associação com a ciclosporina A e corticosteróide, para o tratamento de episódios de rejeição refratária em transplante renal. Antes do tratamento com **CellCept**<sup>®</sup>, o paciente pode também ter recebido imunoglobulina antilinfocítica, imunoglobulina antitimocítica e OKT3. O **CellCept**<sup>®</sup>, além disso, foi utilizado em estudos clínicos associado ao daclizumabe e tacrolimo.

### Prevenção da rejeição de órgãos

#### Adultos

A segurança e a eficácia do **CellCept**<sup>®</sup>, em associação com corticosteróide e ciclosporina A, para a prevenção da rejeição do enxerto, foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos em receptores de transplante renal, em um estudo randomizado e duplo-cego em receptores de transplante cardíaco e em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego em receptores de transplante hepático.

#### Crianças

A segurança, farmacocinética e eficácia do **CellCept**<sup>®</sup> em combinação com corticosteróides e ciclosporina A para a prevenção da rejeição de órgão em pacientes pediátricos submetidos a transplante renal, foram avaliadas em um estudo multicêntrico, aberto, em 100 pacientes com idades entre três meses a 18 anos.

### **Transplante renal**

#### Adultos

Os três estudos compararam duas doses de **CellCept**<sup>®</sup> oral (1 g duas vezes ao dia e 1,5 g duas vezes ao dia) com a azatioprina (dois estudos) ou placebo (um estudo) quando administrados, em associação com ciclosporina A e corticosteróide, para a prevenção de episódios de rejeição aguda.

O parâmetro principal de eficácia foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que apresentaram falha de tratamento nos primeiros seis meses após o transplante (definida como rejeição aguda comprovada por biópsia em tratamento ou a ocorrência de morte, perda do enxerto ou a retirada prematura do estudo por qualquer razão que não seja rejeição comprovada por biópsia). **CellCept**<sup>®</sup> foi avaliado em três regimes terapêuticos: (1) indução com imunoglobulina

antitímocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteróide, (2) MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteróide, e (3) MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteróide.

**CellCept®**, em associação com corticosteróide e ciclosporina A, reduziu a incidência de falha de tratamento (estatisticamente significativo para o nível < 0,05) nos primeiros seis meses após o transplante. As tabelas, a seguir, resumem os resultados destes estudos. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de morte ou de perda do enxerto, sendo que a incidência cumulativa destes dois eventos está descrita separadamente. Pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento não foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição aguda após o término. Um número maior de pacientes no grupo **CellCept®** descontinuou o tratamento (sem rejeição comprovada por biópsia, morte ou perda do enxerto prévia), quando comparado com o grupo controle, com os índices mais altos no grupo do **CellCept®** 3 g/dia. Entretanto, os índices de rejeição aguda podem estar subestimados, particularmente no grupo do **CellCept®** 3 g/dia.

**Estudos em transplante renal**  
**Incidência de falha de tratamento**  
**(Rejeição comprovada por biópsia ou término precoce por qualquer motivo)**

<b>Estudo americano* (N = 499 pacientes)</b>	<b>CellCept® 2 g/dia (n = 167 pacientes)</b>	<b>CellCept® 3 g/dia (n = 166 pacientes)</b>	<b>Azatioprina 1 a 2 mg/kg/dia (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	31,1%	31,3%	47,6%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	9,6%	12,7%	6,0%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,8%	17,5%	38,0%

\* indução com imunoglobulina antitímocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteróides

<b>Estudo europeu/canadense/ australiano* (N = 503 pacientes)</b>	<b>CellCept® 2 g/dia (n = 173 pacientes)</b>	<b>CellCept® 3 g/dia (n = 164 pacientes)</b>	<b>Azatioprina 100 a 150 mg/dia (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	38,2%	34,8%	50,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	13,9%	15,2%	10,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,7%	15,9%	35,5%

\*MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteróides

<b>Estudo Europeu* (N = 491 pacientes)</b>	<b>CellCept® 2 g/dia (n = 165 pacientes)</b>	<b>CellCept® 3 g/dia (n = 160 pacientes)</b>	<b>Placebo (n = 166 pacientes)</b>
Total de falha de tratamento	30,3%	38,8%	56,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	11,5%	22,5%	7,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	17,0%	13,8%	46,4%

\* MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteróides

\*\* Não inclui morte ou perda do enxerto como razão para o término precoce

A incidência cumulativa de perda do enxerto e de morte de paciente aos 12 meses está apresentada abaixo. Nenhuma superioridade de **CellCept®** em relação à perda do enxerto e morte de paciente foi estabelecida. Numericamente, os pacientes que receberam **CellCept®** 2 g/dia e 3 g/dia apresentaram melhores resultados que os pacientes do grupo controle nos três estudos; pacientes que receberam **CellCept®** 2 g/dia apresentaram melhores resultados que os que receberam 3 g/dia em dois dos três estudos. Em todos os grupos de tratamento, os pacientes que terminaram prematuramente o tratamento tiveram resultados piores em relação à perda do enxerto e morte de paciente com um ano.

#### **Estudos em transplante renal Incidência cumulativa de perda do enxerto e morte de paciente em 12 meses**

<b>Estudo</b>	<b>CellCept® 2 g/dia</b>	<b>CellCept® 3 g/dia</b>	<b>Controle (Azatioprina ou Placebo)</b>
EUA	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Austrália	11,7%	11,0%	13,6%
Europa	8,5%	10,0%	11,5%

#### *Crianças (idades entre três meses e 18 anos)*

Foi realizado um estudo aberto sobre segurança, farmacocinética e eficácia do **CellCept®** em pó para suspensão oral em combinação com ciclosporina A e corticosteróide, para prevenção de rejeição de enxerto renal em 100 pacientes pediátricos (idades entre três meses e 18 anos) em nove centros dos Estados Unidos, cinco centros da Europa e um centro da Austrália. O **CellCept®** foi administrado na dose de 600 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia em todos os grupos etários.

O parâmetro principal de eficácia foi a proporção de pacientes que apresentaram um episódio agudo de rejeição nos primeiros seis meses após o transplante. O índice de rejeição comprovada por biópsia foi semelhante nas diversas faixas etárias (3 meses a < 6 anos; 6 anos a < 12 anos; 12 anos a 18 anos). O índice de rejeição comprovada por biópsia em seis meses foi comparável ao dos adultos. A incidência combinada de perda do enxerto (5%) e óbito (2%) em 12 meses foi semelhante àquela observada em pacientes adultos submetidos a transplante renal.

#### **Transplante cardíaco**

Um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, randomizado, comparativo e duplo-cego foi realizado em receptores primários de transplante cardíaco. Foram envolvidos 650 pacientes; 72 não receberam droga do estudo e 578 receberam. Os pacientes receberam **CellCept®** 1,5 g duas vezes ao dia (n = 289) ou azatioprina 1,5 a 3 mg/kg/dia (n = 289), em associação com ciclosporina

A e corticosteróide como terapia imunossupressora de manutenção. Os dois parâmetros primários de eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que, após o transplante, apresentaram pelo menos um episódio de rejeição comprovada por biópsia endomiocárdica, com comprometimento hemodinâmico ou foram retransplantados ou morreram nos primeiros seis meses, e (2) a proporção de pacientes que morreram ou foram retransplantados nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto por até seis meses e quanto à ocorrência de morte por um ano.

**Rejeição:** nenhuma diferença foi estabelecida entre o **CellCept®** e a azatioprina em relação à rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico, como apresentado abaixo.

#### Rejeição em seis meses

	Todos os pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept® N = 327	AZA N = 289	CellCept® N = 289
Rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

\* Comprometimento hemodinâmico ocorreu quando os seguintes critérios foram encontrados: gradiente de pressão capilar pulmonar  $\geq 20$  mm ou um aumento de 25%; índice cardíaco  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup> ou uma diminuição de 25%; fração de ejeção  $\leq 30\%$ ; saturação de oxigênio da artéria pulmonar  $\leq 60\%$  ou uma diminuição de 25%; presença de ritmo de galope com B<sub>3</sub>; restrição de fração  $\leq 20\%$  ou uma diminuição de 25%; necessidade de suporte inotrópico para controle das condições clínicas.

**Sobrevida:** nos pacientes envolvidos no estudo, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à morte e retransplante entre os pacientes randomizados do grupo **CellCept®** e os do grupo azatioprina. Nos pacientes que receberam droga do estudo, o limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança da diferença entre morte e retransplante foi de 0,9 no primeiro ano, indicando que o **CellCept®** foi superior à azatioprina nestes pacientes, como apresentado abaixo.

#### Morte ou retransplante no primeiro ano

	Todos os pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept® N = 327	AZA N = 289	CellCept® N = 289
Morte ou retransplante	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Balanco entre os diferentes tratamentos	2,6%		5,3%	
Limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança monocaudal	-2,5%		+0,9%	

#### Transplante hepático

Um estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, comparativo e duplo-cego em receptores primários de transplante hepático foi realizado em 16 centros nos EUA, em dois no Canadá, em quatro na Europa e em um na Austrália. O número total de pacientes envolvidos foi de 565, sendo que 564 receberam os medicamentos do estudo. Os pacientes receberam **CellCept®** 1 g duas vezes ao dia IV, por 14 dias, seguido do **CellCept®** 1,5 g duas vezes ao dia por via oral ou azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia IV, seguida por azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia por via oral, em associação com ciclosporina A e corticosteróide como terapia imunossupressora. Os dois parâmetros principais de eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que apresentaram, nos primeiros seis meses após o transplante, um ou mais episódios de rejeição tratada comprovada por biópsia ou morte/retransplante, e (2) a proporção de pacientes que apresentaram perda do enxerto (morte/retransplante) nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto e quanto à ocorrência de perda do enxerto (morte/retransplante) por um ano.

*Resultados:* numa análise primária (intenção de tratamento), o **CellCept®**, em associação com ciclosporina A e corticosteróide, foi superior à azatioprina na prevenção da rejeição aguda ( $p = 0,025$ ) e equivalente à azatioprina em relação à sobrevida.

**Rejeição em seis meses/  
morte ou retransplante em um ano**

	<b>AZA N = 287</b>	<b>CellCept® N = 278</b>
Rejeição tratada comprovada por biópsia em seis meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Morte ou retransplante em um ano	42 (14,6%)	41 (14,7%)

**Tratamento da rejeição refratária**

Um estudo randomizado, aberto e comparativo de MMF 3 g/dia versus corticosteróide intravenoso foi realizado em 150 receptores de transplante renal com rejeição refratária e aguda do enxerto. O parâmetro principal foi a proporção de pacientes que permaneceram vivos e com enxerto funcionante após seis meses da entrada no estudo.

*Resultados:* a incidência de perda do enxerto foi inesperadamente pequena no grupo controle e a análise primária, baseada no teste da taxa de probabilidade seqüencial, mostrou uma tendência de maior sobrevida do enxerto no grupo MMF ( $p = 0,081$ ). Uma análise secundária, usando o teste de Cochran-Mantel-Haenzel (não ajustado para o monitoramento seqüencial), sugeriu uma redução de 45% na incidência de perda do enxerto ou morte no grupo MMF após seis meses da entrada no estudo ( $p = 0,062$ ).

**Perda do enxerto ou morte com seis meses**

	<b>Corticóide IV N = 73</b>	<b>CellCept® N = 77</b>
Perda do enxerto ou morte em seis meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

1. Sollinger H. W. for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60(3):225-232.
2. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-25
3. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil of the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61(7):1029-1037.
4. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; 61:722-729
5. Kobashigawa J. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66(4):507-515.

### 3. INDICAÇÕES

**CellCept®** comprimidos está indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos recebendo transplantes renais alogênicos.

**CellCept®** comprimidos está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos recebendo transplante cardíaco alogênico. Na população tratada, o MMF aumentou a sobrevida no primeiro ano após o transplante.

**CellCept®** comprimidos está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos recebendo transplante hepático alogênico.

**CellCept®** deve ser usado em associação com a ciclosporina A e corticosteróides.

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**Foram observadas reações alérgicas ao CellCept®. Portanto, CellCept® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetila ou ácido micofenólico.**

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação:

**CellCept®** comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz.

Manuseio e aplicação:

**CellCept®** comprimidos deve ser ingerido com um pouco de água.

**Este comprimido não pode ser partido ou mastigado.**

Como o **CellCept®** mostrou ter efeito teratogênico em ratos e coelhos (vide item *Gravidez e lactação*), seus comprimidos não devem ser triturados. Evitar inalação ou contato direto com a pele ou mucosa. Em caso de contato de **CellCept®** com a pele ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

Via de administração:

**CellCept®** comprimidos deve ser administrado por via oral.

### 6. POSOLOGIA

*Dosagem padrão para profilaxia da rejeição renal*

A dose de 1,0 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 2 g) é recomendada em pacientes de transplante renal. Apesar de a dose de 1,5 g duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) ter sido usada em estudos clínicos e ter se mostrado efetiva e segura, não se pode estabelecer vantagem em termos de eficácia para pacientes de transplante renal. Pacientes recebendo 2g/dia de **CellCept**<sup>®</sup> demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de **CellCept**<sup>®</sup>.

#### *Dosagem padrão para profilaxia da rejeição cardíaca*

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

#### *Dosagem padrão para profilaxia da rejeição hepática*

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada em pacientes submetidos a transplante hepático.

#### *Dosagem para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária renal*

A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária.

Administração oral (vide itens *Bioequivalência* e *Farmacocinética*)

A dose inicial de **CellCept**<sup>®</sup> deve ser administrada o mais breve possível após o transplante renal, cardíaco ou hepático.

#### *Instruções especiais de dosagem*

##### Pacientes com neutropenia

Se houver desenvolvimento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1,3 x 10<sup>3</sup>/μL), o tratamento com **CellCept**<sup>®</sup> deve ser interrompido ou a dose reduzida (vide item *Precauções*).

##### Disfunção renal grave

Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), fora do período imediatamente após o transplante ou após o tratamento da rejeição aguda ou refratária, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas (vide item *Precauções*).

Não existem dados disponíveis para pacientes que receberam transplante cardíaco ou hepático com disfunção renal grave.

##### Pacientes com retardo da função do enxerto pós-transplante

Não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam retardo na função do enxerto após a cirurgia do transplante (vide item *Farmacocinética*).

##### Disfunção hepática grave

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes de transplante renal com doença grave no parênquima hepático (vide item *Farmacocinética*). Não existem dados disponíveis sobre pacientes que receberam transplante cardíaco com doença grave do parênquima hepático.

##### Idosos (> 65 anos)

A dose recomendada de 1 g duas vezes ao dia para pacientes que receberam transplante renal e 1,5 g duas vezes ao dia para pacientes submetidos a transplante cardíaco ou hepático é apropriada para pacientes idosos (vide item *Precauções*).

## **7. ADVERTÊNCIAS**

De forma similar aos pacientes recebendo regimes imunossupressores abrangendo combinações de drogas, os pacientes que recebem **CellCept**<sup>®</sup> como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (vide item

*Reações adversas*). O risco parece estar mais relacionado à intensidade e duração da imunossupressão do que ao uso de um agente específico.

De maneira similar a todos os pacientes sob risco aumentado de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz UV deverá ser limitada através do uso de roupa de proteção adequada e do uso de filtros solares com alto fator de proteção.

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

A supressão em excesso do sistema imunológico também pode aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse (vide item *Reações adversas*).

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com **CellCept®**. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune. Em pacientes imunodeprimidos, a LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação do neurologista deve ser realizada, se clinicamente indicada.

Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com **CellCept®** em associação com outros agentes imunossupressores. O mecanismo de indução de APSV pelo micofenolato de mofetila é desconhecido; a contribuição relativa dos outros imunossupressores e suas combinações em um esquema de imunossupressão também são desconhecidas. Em alguns casos a APSV foi reversível com a redução da dose ou suspensão do uso de **CellCept®**. Em pacientes transplantados, porém, a redução da imunossupressão pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado.

**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.**

#### **Precauções**

**Os pacientes devem ser alertados para o fato de que, durante o tratamento com CellCept®, as vacinas poderão ser menos eficazes e o uso de vacinas de vírus vivo atenuado deve ser evitado (vide item *Interações medicamentosas*). A vacinação contra gripe pode ser útil. Os médicos prescritores devem referir-se às diretrizes nacionais quanto às instruções para vacinação contra gripe.**

**Pelo fato de CellCept® estar associado ao aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração, ele deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunções ativas sérias do sistema digestivo.**

**CellCept® é um IMPDH (inibidor da inosina monofosfato desidrogenase). Portanto, com base em fundamentações teóricas, ele deve ser evitado em pacientes com deficiências hereditárias raras de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase (HGPRT), como as síndromes de *Lesch-Nyhan* ou *Kelley-Seegmiller*.**

Não se recomenda a administração concomitante de CellCept® com azatioprina, uma vez que ambos possuem o potencial de causar supressão da medula óssea e a referida administração concomitante não foi estudada.

Em vista da redução significativa da AUC do MPA pela colestiramina, deve-se ter cuidado na administração concomitante de CellCept® com medicamentos que interfiram na recirculação entero-hepática, devido à provável redução de sua eficácia (vide item *Interações medicamentosas*).

A administração de doses maiores do que 1 g, duas vezes ao dia, para pacientes de transplante renal com disfunção renal crônica grave, deve ser evitada (vide itens *Farmacocinética e Posologia*).

Não se recomenda ajuste da dose em pacientes com retardo na função do enxerto renal pós-transplante, mas esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens *Farmacocinética e Posologia*). Não há dados disponíveis para pacientes com transplante hepático ou cardíaco, com disfunção renal crônica grave.

Os pacientes idosos podem encontrar-se sob risco aumentado de eventos adversos, comparados com pacientes mais jovens.

#### **Monitoramento laboratorial**

Pacientes em tratamento com CellCept® devem realizar hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo e terceiro meses de tratamento, e mensalmente ao longo do primeiro ano. Os pacientes recebendo CellCept® devem ser monitorados para neutropenia. O desenvolvimento de neutropenia pode estar relacionado diretamente ao CellCept®, a medicações concomitantes, a infecções virais ou a alguma combinação destas causas (vide item *Instruções especiais de dosagem*).

Caso ocorra neutropenia (contagem de neutrófilos absolutos inferior a  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), a administração de CellCept® deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida, e o paciente deve ser observado cuidadosamente (vide item *Posologia*).

#### **Gestação e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal (incluindo malformações) ocorreram quando ratas e coelhas grávidas foram medicadas durante a organogênese. Estas respostas ocorreram com doses inferiores àquelas associadas à toxicidade materna e com doses inferiores às recomendadas clinicamente para transplante renal, cardíaco ou hepático. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Têm sido relatadas malformações congênitas, incluindo malformações de orelha, em descendentes de pacientes expostos ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossuppressores durante a gravidez. Portanto, CellCept® deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios superem o risco potencial para o feto.

Mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez sanguíneo ou urinário negativo, com sensibilidade de pelo menos 50 mUI/mL, uma semana antes do início da terapia; não se recomenda iniciar a terapia com CellCept® até que se obtenha confirmação de teste negativo de gravidez. Contracepção efetiva deve ser realizada antes do início do tratamento com CellCept®, durante o tratamento e até seis semanas após a descontinuação do tratamento, inclusive em caso de história de infertilidade, exceto em caso de histerectomia. Devem ser usadas, simultaneamente, duas formas confiáveis de contracepção, a menos que seja escolhido o método

de abstinência (vide item *Interações medicamentosas*). Caso ocorra gravidez durante o tratamento, o médico e a paciente devem discutir o desejo de continuar a gravidez.

Estudos em ratas demonstraram que **CellCept®** pode ser excretado pelo leite. Desconhece-se a eliminação de **CellCept®** no leite humano. Visto que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas sérias em crianças na fase de amamentação pelo **CellCept®**, deve-se decidir pela descontinuação da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **CellCept®** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

### **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### **Uso em Idosos (≥ 65 anos)**

O comportamento do **CellCept®** em idosos não foi avaliado formalmente. Os pacientes idosos podem encontrar-se sob risco aumentado de eventos adversos, comparados com pacientes mais jovens. Pacientes idosos, particularmente aqueles recebendo **CellCept®** como parte de um regime imunossupressor, podem ter risco aumentado de certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item *Precauções*).

#### **Uso em crianças (idade ≤ 18 anos)**

Os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados em pacientes de transplante renal pediátrico (com idade que variou de 1 a 18 anos) que receberam **CellCept®** por via oral (vide item *Farmacocinética em condições clínicas especiais*). Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.

#### **Uso em pacientes com insuficiência renal grave**

A administração de doses maiores do que 1 g, duas vezes ao dia, para pacientes transplantados renais com disfunção renal crônica grave, deve ser evitada (vide itens *Farmacocinética* e *Posologia*).

Não se recomenda ajuste da dose em pacientes com retardo na função do enxerto renal pós-transplante, mas esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens *Farmacocinética* e *Posologia*). Não há dados disponíveis para pacientes com transplante hepático ou cardíaco, com disfunção renal crônica grave.

### **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Aciclovir:** concentrações plasmáticas maiores de aciclovir e MPAG foram observadas quando **CellCept®** foi administrado com aciclovir em comparação com a administração de cada droga isoladamente. Devido ao aumento da concentração plasmática de MPAG na presença de disfunção renal, como ocorre com o aciclovir, pode ocorrer competição entre o micofenolato de mofetila e o aciclovir ou suas pró-drogas como o valganciclovir pela secreção tubular e isso pode aumentar suas concentrações.

**Antiácidos e hidróxido de alumínio e magnésio:** a absorção do **CellCept®** foi diminuída quando administrado com antiácidos.

**Colestiramina:** após administração de 1,5 g de **CellCept®** em indivíduos saudáveis pré-tratados com colestiramina 4 g, três vezes ao dia durante quatro dias, houve redução de 40% na AUC do

MPA. Deve-se ter cautela durante a administração concomitante das duas drogas ou com drogas que interfiram na circulação entero-hepática (vide item *Precauções*).

**Ciclosporina A:** a farmacocinética da ciclosporina A não é afetada pelo **CellCept**<sup>®</sup>. Entretanto, em pacientes transplantados renais, a administração concomitante de **CellCept**<sup>®</sup> e ciclosporina A resultou em exposições reduzidas do MPA, em aproximadamente 30% a 50%, se comparado com pacientes que receberam a terapia combinada de sirolimo e doses semelhantes de **CellCept**<sup>®</sup>.

**Ganciclovir:** baseado nos resultados de um estudo com administração de dose única, nas doses recomendadas de **CellCept**<sup>®</sup> oral e ganciclovir intravenoso e nos efeitos conhecidos da deterioração renal sobre a farmacocinética do MMF (vide itens *Farmacocinética* e *Precauções*) e do ganciclovir, prevê-se que a co-administração desses agentes (que competem pelos mecanismos de secreção tubular renal) resultará em aumento na concentração do MPAG e do ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do MPA é prevista, não sendo necessário o ajuste da dose do MMF. Pacientes com deterioração renal nos quais o MMF e o ganciclovir ou suas pró-drogas, como o valganciclovir, são co-administrados, devem ser monitorados cuidadosamente.

**Contraceptivos orais:** a farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada pela co-administração de **CellCept**<sup>®</sup>. Um estudo de co-administração de **CellCept**<sup>®</sup> (1 g duas vezes ao dia) e contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol (0,02 - 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodene (0,05 - 0,10 mg) envolvendo 18 mulheres com psoríase e conduzido por mais de três ciclos menstruais não mostrou influência clínica relevante de **CellCept**<sup>®</sup> nos níveis séricos da progesterona, do LH e do FSH, não indicando, portanto, influência de **CellCept**<sup>®</sup> no efeito supressor da ovulação dos contraceptivos orais (vide item *Gravidez e lactação*).

**Rifampicina:** após correção da dose, uma diminuição em 70% da exposição de MPA (AUC<sub>0-12h</sub>) foi observada com administração concomitante de rifampicina em um único paciente transplantado de coração e pulmão. Portanto é recomendado controlar níveis de exposição de MPA e ajustar doses de **CellCept**<sup>®</sup> e consequentemente manter eficácia clínica quando as drogas são administradas concomitantemente.

**Tacrolimo:** não foi observado efeito na AUC ou C<sub>máx</sub> do MPA em pacientes transplantados hepáticos, ao administrar tacrolimo concomitantemente com **CellCept**<sup>®</sup>. Uma descoberta similar foi observada, em um estudo recente, em pacientes transplantados renais.

Em pacientes transplantados renais, mostrou-se que a concentração do tacrolimo parece não ser alterada pelo **CellCept**<sup>®</sup>.

Entretanto, em pacientes transplantados hepáticos estáveis, foi observado aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolimo, quando foram administradas doses múltiplas de **CellCept**<sup>®</sup> (1,5 g duas vezes ao dia) para pacientes recebendo tacrolimo.

**Sulfametoxazol-trimetoprima, norfloxacino e metronidazol:** não foi observado efeito na exposição sistêmica ao MPA quando **CellCept**<sup>®</sup> foi administrado concomitantemente com qualquer desses antimicrobianos separadamente. Entretanto, a combinação de norfloxacino e metronidazol reduziu em aproximadamente 30% a AUC<sub>0-48</sub> do MPA após administração de uma única dose de **CellCept**<sup>®</sup>.

**Ciprofloxacina e amoxicilina associada ao ácido clavulânico:** reduções de 54% nas concentrações pré-tomada (vale) de MPA foram relatadas em pacientes transplantados renais nos

dias imediatamente após o início da ciprofloxacina oral ou amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Os efeitos tendem a diminuir com o uso continuado do antibiótico e cessar após a descontinuação. A alteração no nível de pré-dose pode não representar exatamente as alterações na exposição global ao MPA, portanto, a relevância clínica dessas observações é incerta.

**Outras interações:** co-administração de probenecida com **CellCept®** em macacos aumenta a AUC plasmática do MPAG em três vezes. Portanto, outras drogas que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e aumentar a concentração plasmática de ambas. A administração concomitante de sevelâmer e **CellCept®**, em pacientes adultos e pediátricos, diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  e a  $AUC_{0-12}$  do MPA em aproximadamente 30% e 25%, respectivamente. Esses dados sugerem que o sevelâmer e outros ligantes de fosfato livres de cálcio devem ser administrados, preferencialmente, duas horas após a tomada de **CellCept®**, para minimizar o impacto na absorção do MPA.

**Vacinas de vírus vivos:** vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes com alteração da resposta imune. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (vide item *Precauções*).

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O perfil de eventos adversos associados ao uso de drogas imunossupressoras é normalmente difícil de ser estabelecido, devido à presença da doença de base e à utilização concomitante de vários medicamentos.

### *Experiência de estudos clínicos*

Os principais eventos adversos relacionados ao uso de **CellCept®** na prevenção da rejeição do transplante renal, cardíaco e hepático, em associação com ciclosporina A e corticosteróides, incluem diarreia, leucopenia, sepse, vômitos, e existe uma evidência de maior frequência de certos tipos de infecção, como por exemplo infecções oportunistas (vide item *Advertências*).

O perfil de segurança de **CellCept®** em pacientes tratados para rejeição refratária em transplante renal foi semelhante àquele observado em três estudos controlados para prevenção de rejeição com doses de 3 g por dia. Diarreia e leucopenia, seguidas de anemia, náuseas, dor abdominal, sepse, náuseas e vômitos, e dispepsia foram os eventos adversos relatados com maior frequência pelos pacientes recebendo **CellCept®** em comparação com pacientes recebendo corticosteróide intravenoso.

### Neoplasias

Da mesma forma que os pacientes que recebem regimes imunossupressores com combinação de drogas, os pacientes que são tratados com **CellCept®** como parte de um regime imunossupressor têm risco aumentado de desenvolver linfomas e outras neoplasias, particularmente de pele (vide item *Advertências*).

Doença linfoproliferativa ou linfoma ocorreram em 0,4% a 1% dos pacientes recebendo **CellCept®** (2 g ou 3 g ao dia), em associação com outros imunossupressores, em estudos clínicos controlados em receptores de transplante renal, cardíaco e hepático, acompanhados por pelo menos um ano. Os carcinomas de pele não-melanoma ocorreram em 1,6% a 4,2% dos pacientes; outros tipos de neoplasias ocorreram em 0,7% a 2,1% dos pacientes. Dados de segurança de três anos em pacientes de transplante renal e cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de neoplasias, comparados com os dados de um ano. Pacientes receptores de transplante hepático foram acompanhados por pelo menos um ano, mas por menos do que três anos.

Em estudos clínicos controlados para o tratamento da rejeição refratária em transplante renal, o índice de linfoma foi de 3,9% em um seguimento médio de 42 meses.

### Infecções oportunistas

Todos os pacientes transplantados têm um risco aumentado de desenvolverem infecções oportunistas. O risco aumenta com a intensidade da imunossupressão (vide item *Advertências*). As infecções oportunistas mais comuns em pacientes em uso de CellCept® (2 g ou 3 g ao dia) com outros imunossupressores, em estudos clínicos controlados em receptores de transplante renal, cardíaco e hepático, acompanhados por pelo menos um ano foram candidíase mucocutânea, síndrome/viremia por CMV e herpes simples. A proporção de pacientes com síndrome/viremia por CMV foi de 13,5%.

### Crianças (3 meses a 18 anos)

O tipo e a frequência das reações adversas em um estudo clínico com 100 pacientes pediátricos com idade entre 3 meses e 18 anos, que receberam CellCept® por via oral na dose de 600 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, foram de maneira geral semelhantes àquelas observadas em pacientes adultos que receberam CellCept® 1 g duas vezes ao dia. Entretanto, os seguintes eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram com frequência ≥ 10% em crianças e foram mais frequentes na população pediátrica, particularmente em crianças com idade abaixo de seis anos, quando a frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi comparada à dos adultos: diarreia, leucopenia, sepse, infecção e anemia.

### Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Pacientes idosos, particularmente aqueles recebendo CellCept® como parte de um regime imunossupressor, podem ter risco aumentado de certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item *Precauções*).

### Perfil de segurança do CellCept® na administração oral

Eventos adversos relatados ≥ 10% e em 3 a < 10% dos pacientes adultos tratados com CellCept® em estudos controlados para prevenção da rejeição em transplante renal (três estudos, com dados de 2 g e 3 g), em um estudo controlado para transplante cardíaco, e em um estudo controlado para transplante hepático estão descritos na tabela abaixo.

Eventos adversos relatados em ≥ 10% e em 3 a < 10% dos pacientes adultos tratados com CellCept® em estudos clínicos quando usado em associação com ciclosporina A e corticosteróides.

	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***
<b>Corpo como um todo</b>			
≥ 10%	Astenia, febre, cefaléia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Astenia, febre, cefaléia, calafrios, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Ascite, astenia, calafrios, aumento abdominal, febre, cefaléia, hérnia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema, peritonite e sepse

	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***</b>
3 a < 10%	Cistos (incluindo linfocele e hidrocele), aumento abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hérnia, mal-estar e dor pélvica	Celulite, cistos (incluindo linfocele e hidrocele), aumento abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hérnia, mal-estar, dor pélvica, dor no pescoço e palidez	Abscesso, celulite, cistos (incluindo linfocele e hidrocele), síndrome gripal, hemorragia, mal-estar e dor no pescoço
<b>Sangue e linfáticos</b>			
≥ 10%	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), leucopenia, leucocitose e trombocitopenia	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), equimose, leucopenia, leucocitose e trombocitopenia	Anemia (incluindo anemia hipocrômica), leucopenia, leucocitose e trombocitopenia
3 a < 10%	Equimose e policitemia	Petéquias, aumento do tempo de protrombina e aumento do tempo de trombolastina	Equimose, pancitopenia e aumento do tempo de protrombina
<b>Urogenital</b>			
≥ 10%	Hematúria, necrose tubular e infecção do trato urinário	Função renal anormal (diminuição da função renal, elevação da creatinina sérica), oligúria e infecção do trato urinário	Função renal anormal (diminuição da função renal, elevação da creatinina sérica), oligúria e infecção do trato urinário
3 a < 10%	Albuminúria, disúria, hidronefrose, impotência, pielonefrite e poliúria	Disúria, hematúria, impotência, noctúria, insuficiência renal, poliúria, incontinência urinária e retenção urinária	Insuficiência renal aguda, disúria, hematúria, insuficiência renal, edema escrotal, poliúria e incontinência urinária
<b>Cardiovascular</b>			
≥ 10%	Hipertensão	Arritmia, bradicardia, hipotensão, hipertensão, insuficiência cardíaca e derrame pericárdico	Hipertensão, hipotensão e taquicardia
3 a < 10%	<i>Angina pectoris</i> , fibrilação atrial, hipotensão, hipotensão postural, taquicardia, trombose e vasodilatação	<i>Angina pectoris</i> , arritmias (incluindo extra-sístoles ventriculares e supraventriculares, <i>flutter</i> atrial, taquicardia ventricular e supraventricular), fibrilação atrial, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão	Trombose arterial, fibrilação atrial, arritmia, bradicardia, vasodilatação e síncope

	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***</b>
		postural, hipertensão pulmonar, síncope, vasoespasma e aumento da pressão venosa	
<b>Metabólico nutricional</b>			
≥ 10%	Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalemia e hipofosfatemia	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento de bilirrubinas, aumento de uréia, aumento de creatinina, aumento do nível de enzimas (DHL, TGO e TGP), hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia e ganho de peso	Aumento de bilirrubinas, aumento de uréia, aumento de creatinina, cicatrização anormal, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipoglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipoproteinemia
3 a < 10%	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de creatinina, aumento do nível de enzimas (γGT, DHL, TGO e TGP), hipercolesterolemia, hipercalemia, hiperlipidemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiperuricemia e ganho de peso	Cicatrização anormal, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglicemia, hipoproteinemia, hipofosfatemia, hipovolemia, hipóxia, acidose respiratória, sede e perda de peso	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento do nível de enzimas (TGO e TGP), hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperfosfatemia, hipervolemia, hiponatremia, hipóxia, hipovolemia, perda de peso e ganho de peso
<b>Gastrintestinal</b>			
≥ 10%	Constipação, diarreia, dispepsia, candidíase oral, náusea e vômitos	Constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, candidíase oral, náusea e vômitos	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, colangite, constipação, icterícia colestática, diarreia, dispepsia, flatulência, hepatite, náusea e vômitos e candidíase oral
3 a < 10%	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, flatulência, gastroenterite, hemorragia gastrintestinal, monilíase gastrintestinal, gengivite,	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, disfagia, gastroenterite, gengivite, hiperplasia gengival, icterícia, melena, esofagite e	Disfagia, gastrite, hemorragia gastrintestinal, íleo paralítico, icterícia, melena, ulceração na boca, esofagite, doenças do reto e úlcera gástrica

	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**</b>	<b>Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***</b>
	hiperplasia gengival, hepatite, íleo paralítico, esofagite e estomatite	estomatite	
<b>Respiratório</b>			
≥ 10%	Tosse aumentada, dispnéia, faringite, pneumonia e bronquite	Asma, tosse aumentada, dispnéia, faringite, pneumonia, rinite, sinusite e derrame pleural	Atelectasia, tosse aumentada, dispnéia, faringite, derrame pleural, pneumonia e sinusite
3 a < 10%	Asma, derrame pleural, edema pulmonar, rinite e sinusite	Apnéia, atelectasia, bronquite, epistaxe, hemoptise, soluço, neoplasma, pneumotórax, edema pulmonar, aumento da expectoração e alteração da voz	Asma, bronquite, epistaxe, hiperventilação, pneumotórax, edema pulmonar, candidíase respiratória e rinite
<b>Pele e anexos</b>			
≥ 10%	Acne e herpes simples	Acne, herpes simples, herpes zoster e erupção cutânea	Prurido, erupção cutânea e sudorese
3 a < 10%	Alopecia, neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica, herpes zoster, hirsutismo, prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele (incluindo queratite actínica), sudorese, úlcera cutânea e erupção cutânea	Neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica, hemorragia, prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele, sudorese e úlcera cutânea	Acne, dermatite fúngica, hemorragia, herpes simples, herpes zoster, hirsutismo, neoplasia cutânea benigna, úlcera cutânea e erupções cutâneas vésico-bolhosas
<b>Sistema nervoso</b>			
≥ 10%	Vertigem, insônia e tremores	Ansiedade, agitação, confusão, depressão, vertigem, hipertonia, insônia, parestesia, sonolência e tremores	Ansiedade, confusão, depressão, vertigem, insônia, parestesia e tremores
3 a < 10%	Ansiedade, depressão, hipertonia, parestesia e sonolência	Convulsão, labilidade emocional, alucinações, neuropatia, pensamentos anormais e vertigem	Agitação, convulsão, delírio, boca seca, hipertonia, hiperestesia, neuropatia, psicose, sonolência e pensamentos anormais
<b>Músculo-esquelético</b>			

	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante renal (n = 991)*	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante cardíaco (n = 289)**	Eventos adversos relatados em pacientes de transplante hepático (n = 277)***
≥ 10%	-	Cãibras em membros inferiores, mialgia e miastenia	-
3 a < 10%	Artralgia, cãibras em membros inferiores, mialgia e miastenia	Artralgia	Artralgia, cãibras em membros inferiores, mialgia, miastenia e osteoporose
<b>Sentidos especiais</b>			
≥ 10%	-	Ambliopia	-
3 a < 10%	Ambliopia, catarata e conjuntivite	Visão anormal, conjuntivite, surdez, otalgia, hemorragia ocular e zumbido	Visão anormal, ambliopia, conjuntivite e surdez
<b>Endócrino</b>			
≥ 10%	-	-	-
3 a < 10%	<i>Diabetes mellitus</i> e doenças da paratireóide (elevação dos níveis de PTH)	<i>Diabetes mellitus</i> , síndrome de Cushing e hipotireoidismo	<i>Diabetes mellitus</i>

\*(total n = 1.483) \*\* (total n = 578) \*\*\* (total n = 564)

**Nos três estudos controlados para prevenção da rejeição em transplante renal, os pacientes que receberam CellCept® 2 g/dia apresentaram um perfil de segurança melhor do que os que receberam 3 g/dia.**

#### **Experiência pós-marketing**

**Gastrintestinal:** colite (causada algumas vezes por citomegalovírus), pancreatite, casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais.

**Distúrbios imunossupressores:** infecções que representam risco de morte, como meningite e endocardite infecciosa, foram relatadas ocasionalmente, existindo evidência de maior frequência de determinados tipos de infecções, como tuberculose e infecção por micobactérias atípicas.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com CellCept®. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune.

Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com CellCept® em associação com outros agentes imunossupressores.

***Doenças congênitas:*** têm sido relatadas malformações congênitas, incluindo malformações de orelha, em descendentes de pacientes expostos ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez.

Outras reações adversas durante a experiência pós-marketing com CellCept® são semelhantes às aquelas observadas nos estudos controlados de transplante renal, cardíaco e hepático.

## 11. SUPERDOSE

Relatos de superdose com micofenolato de mofetila têm sido recebidos de estudos clínicos e durante o período pós-comercialização. Em muitos destes casos não foram relatados eventos adversos. Nos casos de superdose onde foram relatados eventos adversos, os eventos estão inclusos no perfil de segurança já conhecido da droga.

Espera-se que uma superdose de micofenolato de mofetila resulte, possivelmente, em uma supressão acentuada do sistema imune e em um aumento da susceptibilidade a infecções e à supressão da medula óssea. Caso haja desenvolvimento de neutropenia, deve-se interromper a terapia com **CellCept®** ou reduzir a dose (vide item *Advertências*).

O MPA não pode ser removido por hemodiálise. Entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas (>100 mcg/mL), pequenas porções do MPAG são removidas. Os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, podem remover o MPA, aumentando a excreção da droga (vide item *Farmacocinética*).

## 12. ARMAZENAGEM

**CellCept®** comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz.

### *Estabilidade:*

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não se deve usar o medicamento fora do prazo de validade; pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100.0539

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basiléia, Suíça

por: Roche S.p.A., Segrate, Milão, Itália

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**www.roche.com.br**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 6.0 e 7.0