

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micofenolat mofetil Stada 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține micofenolat mofetil 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Micofenolat mofetil Stada 500 mg comprimate filmate este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejektului acut de grefă la pacienții cărora li s-a efectuat transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu micofenolat mofetil trebuie inițiat și continuat de către medici specialiști, cu experiență în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Utilizarea la pacienții cu transplant renal

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

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani): doza recomandată de micofenolat mofetil este de 600 mg/m², administrată oral, de două ori pe zi (până la maxim 2 g pe zi). Micofenolatul mofetil trebuie prescris doar la pacienții cu suprafața corporală de cel puțin 1,25 m². La pacienții cu suprafața corporală cuprinsă între 1,25 și 1,5 m² micofenolatul mofetil poate fi prescris în doză de 750 mg de două ori pe zi (doza zilnică de 1,5 g). La pacienții cu suprafața corporală mai mare de 1,5 m² micofenolatul mofetil poate fi prescris în doză de 1 g de două ori pe zi (doza zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă, comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; aceasta trebuie să țină cont de factorii clinici relevanți, inclusiv de severitatea reacției.

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

Utilizarea la pacienții cu transplant cardiac

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

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

Utilizarea la pacienții cu transplant hepatic

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

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

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

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

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

Insuficiență hepatică severă.

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

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Măsurile obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

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

4.3 Contraindicații

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

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

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

Infecții

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

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

Au fost publicate rapoarte de bronșiectazii la adulți și copii care au utilizat micofenolat mofetil în asocieri cu alte imunosupresoare. În unele dintre aceste cazuri schimbarea micofenolatului mofetil cu un alt imunosupresor a dus la o îmbunătățire a simptomelor respiratorii. Riscul de bronșiectazie poate fi legat de hipogamaglobulinemie sau de un efect direct asupra plămânului. Au fost, de asemenea, raportate cazuri izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, dintre care unele au

fost letale (vezi pct 4.8). Se recomandă ca pacienții care dezvoltă simptome pulmonare persistente, cum sunt tuse și dispnee, să fie evaluați.

Sânge și sistem imunitar

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

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

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

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

Tract gastro-intestinal

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

Micofenolatul mofetil este un inhibitor al IMFDH (inozin monofosfat dehidrogenaza). Ca urmare, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază (HGFRT), cum sunt cei cu sindrom Lesch-Nyhan și Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv

boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45%-49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23%- 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, micofenolat mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

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

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

Materiale educaționale

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

Precauții suplimentare

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

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

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

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

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

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolat mofetil.

Colestiramină

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

Ciclosporină A

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

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de micofenolat mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolat mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

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

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolat de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR γ (receptorul γ activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

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

Contraceptive orale

Farmacocinetica și farmacodinamia contraceptivelor orale nu au fost influențate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea concomitentă a micofenolatului mofetil (vezi și pct. 5.2).

Rifampicină

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

Sevelamer

S-au observat scăderi ale $C_{\max}$ și $ASC_{0-12 \text{ ore}}$ ale AMF cu 30% și, respectiv 25%, atunci când micofenolatul mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (adică rejetul grefei). Cu toate acestea, se recomandă administrarea micofenolat mofetil cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după administrarea sevelamer, pentru a reduce la minim impactul asupra absorbției AMF. Nu există date privind administrarea micofenolat de mofetil în asociere cu alți chelatori de fosfați, alții decât sevelamer.

Tacrolimus

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

Vaccinuri cu virusuri vii

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea,-sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

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

Sarcina

Micofenolat de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct 4.3).

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

Înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a embrionului la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8 – 10 zile după primul. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 – 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 – 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției).

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

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

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

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv raportări de

malformații congenitale multiple la copiii pacientelor expuse în timpul sarcinii la micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

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

În plus, au existat raportări izolate ale următoarelor malformații:

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

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

Alăptare

Datele limitate demonstrează că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, administrarea Micofenolat mofetil Stada este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

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

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

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

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ

0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

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

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

Micofenolat mofetil poate cauza somnolență, confuzie, amețeală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării micofenolatului mofetil în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi. Există de asemenea, dovezi privind o frecvență mai mare de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 1 Reacții adverse

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritrocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemia	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestizie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerări bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Astenia	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tumori maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, incluzând micofenolat mofetil prezintă risc crescut de a dezvolta limfoame și alte tumori maligne, mai ales la nivel cutanat (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței tumorilor maligne, comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă risc crescut de apariție de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces) inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latent. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai grave infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu transplant renal (date obținute în cazul administrării dozei de 2 g), cardiac și hepatic, cărora li s-a administrat micofenolat mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie cu citomegalovirus (CMV)/sindrom determinat de CMV a fost de 13,5%.

La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare incluzând micofenolat mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează Micofenolat mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

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

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

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

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

Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în

primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări ale sistemului imunitar

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la pacienții tratați cu micofenolat mofetil în asociere cu alte imunosupresoare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate într-un studiu clinic, în care au fost recrutați 92 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi, au fost, în general, similare celor observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat mofetil de două ori pe zi. Cu toate acestea, următoarele reacții adverse cauzate de tratament au fost mai frecvente la copii și adolescenți, mai ales la copiii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu cele apărute la adulți: diaree, sepsis, leucopenie, anemie și infecție.

Vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
[Website:www.anm.ro](http://www.anm.ro)

4.9 Supradozaj

Raportările de supradozaj cu micofenolat mofetil au provenit din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață. În multe dintre aceste cazuri de supradozaj nu au fost raportate evenimente

adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, evenimentele se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

Mecanism de acțiune

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

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

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

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale C_{max} cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

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

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină sub formă de AMF (<1% din doză). După administrarea orală a micofenolatului mofetil marcat radioactiv, acesta se elimină complet; 93% din doza administrată se regăsește în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de GAMF.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și GAMF nu pot fi eliminate prin hemodializă. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari ale GAMF (>100 μg/ml) sunt îndepărtate cantități mici de GAMF.

Prin interferența cu circuitul enterohepatic al medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

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

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării micofenolat mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat mofetil și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu cu administrare de doză unică (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare <25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²) au fost cu 28-75% mai mari comparativ cu valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. Cu toate acestea, valorile medii ale ASC ale GAMF după administrarea unei doze unice au fost de 3-6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții cu insuficiență renală ușoară sau la subiecții sănătoși, în concordanță cu eliminarea renală a GAMF. Nu s-a studiat administrarea de doze repetate de micofenolat mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului transplantat

La pacienții cu întârziere a reluării posttransplant a funcției rinichiului greșat, valorile medii ASC ale AMF_{0-12 ore} au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului transplantat. Valorile medii ASC ale GAMF_{0-12 ore} au fost de 2 - 3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. Este posibil să apară creșterea tranzitorie a

fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat mofetil.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesele de glucuronoconjugare hepatică a AMF au fost relativ neafectate de afecțiunea parenchimatoasă hepatică. Efectele afecțiunii hepatice asupra acestui proces depind, probabil, de particularitățile acesteia. Cu toate acestea, afecțiunile hepatice cu afectare predominant biliară, cum este ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici au fost evaluați la 49 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani) cu transplant renal, cărora li s-a administrat micofenolat mofetil în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă posttransplant. Valorile ASC ale AMF în perioadele precoce și tardivă posttransplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

Pacienți vârstnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metabolizilor săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu privind administrarea concomitentă de micofenolat mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptive orale care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (care nu au fost tratate cu un alt medicament imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de hormon luteinizant (LH), hormon foliculostimulant (FSH) și progesteron nu au fost influențate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolat mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

Sistemele hematopoietic și limfatic au fost principalele sisteme afectate în studiile privind toxicitatea efectuate cu micofenolat mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastrointestinale au fost observate la câine, la nivele de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastrointestinale și renale apărute ca urmare a deshidratării au fost observate, de asemenea, la maimuță, în cazul administrării celor mai mari doze (nivele de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță cu relevanță mai mare pentru pacienți (vezi pct.4.8).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină PH 112
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Aluminiu: 50, 150 și 250 comprimate filmate..
Flacoane din PEÎD: 50 și 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Deoarece micofenolatul mofetil a determinat efecte teratogene la șobolani și iepuri, comprimatele de Micofenolat mofetil Stada 500 mg nu trebuie sfărâmate. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA HEMOFARM S.R.L.
Calea Torontalului, km. 6
300633 Timisoara
România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7889/2015/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data Reînnoire Autorizație - Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025