

CellCept[®]

(micofenolato de mofetila)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
500 mg

Imunossupressor; inibidor da IMPDH**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixas com 50 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

Princípio ativo: micofenolato de mofetila 500 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, povidona K-90, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio, macrogol 400, laca de índigo carmim e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. 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 receptores de transplantes renais alogênicos.

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Eficácia**

CellCept® 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 corticosteroides. **CellCept®** foi também utilizado, em associação com a ciclosporina A e corticosteroide, para o tratamento de episódios de rejeição refratária em transplante renal. Antes do tratamento com **CellCept®**, o paciente poderia também ter recebido imunoglobulina antilinfocítica, imunoglobulina antitimocítica e OKT3. **CellCept®**, além disso, foi utilizado em estudos clínicos associado ao daclizumabe e tacrolimo.

Prevenção da rejeição de órgãos**Adultos**

A segurança e a eficácia de **CellCept®**, em associação com corticosteroides 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.

Transplante renal**Adultos**

Os três estudos compararam duas doses de **CellCept®** 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 corticosteroide, para prevenir episódios de rejeição aguda.

O desfecho 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 ou a ocorrência de morte, perda do enxerto ou a retirada prematura do estudo por qualquer razão que não rejeição comprovada por biópsia). **CellCept®** foi avaliado em três esquemas terapêuticos: (1) indução com imunoglobulina antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, (2)MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, e (3) MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteroide.

CellCept®, em associação com corticosteroides e ciclosporina A, reduziu a incidência de falha de tratamento ($p < 0,05$) 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 de **CellCept®** 3 g/dia. Entretanto, os índices de rejeição aguda podem estar subestimados, particularmente no grupo de **CellCept®** 3 g/dia.

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

Estudo americano* (N = 499 pacientes)	CellCept® 2 g/dia (n = 167 pacientes)	CellCept® 3 g/dia (n = 166 pacientes)	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/dia (n = 166 pacientes)
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 antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroides

Estudo europeu/canadense/ australiano* (N = 503 pacientes)	CellCept® 2 g/dia (n = 173 pacientes)	CellCept® 3 g/dia (n = 164 pacientes)	Azatioprina 100 a 150 mg/dia (n = 166 pacientes)
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/corticosteroides

Estudo Europeu* (N = 491 pacientes)	CellCept® 2 g/dia (n = 165 pacientes)	CellCept® 3 g/dia (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
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/corticosteroides

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

A incidência cumulativa de perda do enxerto e de morte de pacientes aos 12 meses está apresentada a seguir. Nenhuma superioridade de **CellCept®** em relação à perda do enxerto e à 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 à morte de pacientes com um ano.

Estudos em transplante renal
Incidência cumulativa de perda do enxerto e morte de pacientes em 12 meses

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

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 corticosteroide 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 **CellCept®** e 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 ≥ 20 mm ou um aumento de 25%; índice cardíaco $< 2,0$ L/min/m² 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 B3; 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 **CellCept®** foi superior à azatioprina nesses 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%)
Diferença ponderada entre tratamentos	2,6%		5,3%	
Limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança unicaudal	-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 de **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 corticosteroide 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: em uma análise primária (intenção de tratamento), **CellCept®**, em associação com ciclosporina A e corticosteroide, 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**

	AZA N = 287	CellCept® N = 278
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 corticosteroide intravenoso foi realizado em 150 receptores de transplante renal com rejeição aguda e refratária do enxerto. O parâmetro principal foi a proporção de pacientes que permaneceram vivos e com enxerto funcional 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 sequencial, 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 sequencial), 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 em seis meses

	Corticóide IV N = 73	CellCept® N = 77
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. 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. Isso 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 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 que recebem uma dose de 1,5 g oral ou intravenosa de MMF tiveram níveis de MPA similares aos dos receptores de transplante renal que recebem 1 g oral ou intravenoso de MMF.

Absorção

Após a administração oral, **CellCept®** sofre rápida e extensa absorção, sendo completamente metabolizado para MPA, seu metabólito ativo. A biodisponibilidade média de **CellCept®** oral, baseada na AUC do MPA, está relacionada em 94% à de **CellCept®** IV.

CellCept® pode ser mensurado, sistemicamente, durante a infusão intravenosa; entretanto, após a administração oral, **CellCept®** 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_{máx} de aproximadamente 40% comparada ao período de pós-transplante tardio (3 - 6 meses). No índice de infusão recomendado para pacientes submetidos a transplante renal, os valores da AUC do MPA na fase pós-transplante imediata após administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa 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®**.

A alimentação não teve nenhum efeito sobre a extensão da absorção (AUC do MPA) de **CellCept®** quando administrado na dose de 1,5 g duas vezes ao dia em pacientes submetidos a transplante renal. Porém, a C_{máx} do MPA diminuiu 40% na presença de alimento.

Equivalência de formas farmacêuticas orais

A bioequivalência de **CellCept®** foi avaliada. Dois comprimidos de 500 mg mostraram-se equivalentes a quatro cápsulas de 250 mg.

Distribuição

Como resultado da recirculação entero-hepática, normalmente observa-se 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 (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronídeo fenólico do MPA inativo (MPAG). *In vivo*, o MPAG é convertido novamente em MPA livre através da recirculação entero-hepática. Um acil-glucoronídeo menor (AcMPAG) também é formado. AcMPAG é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos colaterais do MMF (diarreia, leucopenia).

Eliminação

Uma porção desprezível da droga é excretada na forma de MPA (< 1% da dose) na urina. **CellCept®** 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 são removidas. Por interferirem na circulação entero-hepática da droga, os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, reduzem a AUC do MPA (vide item "Superdosagem").

A disposição de MPA depende de vários transportadores. Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs) e proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 2 (MRP2) estão envolvidos na disposição do MPA; isoformas OATP, MRP2 e proteína resistente ao câncer da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar dos glucoronídeos. A proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 1 (MDR1) também é capaz de transportar MPA, mas a

sua contribuição parece estar restrita ao processo de absorção. Nos rins, MPA e seus metabólitos interagem potencialmente com os transportadores de ânions orgânicos renais.

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 (taxa de filtração glomerular $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) foi de 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 de 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®** 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_{0-12} 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 de **CellCept®** não parece ser necessário (vide item “Posologia”). A AUC_{0-12} média do MPAG plasmático foi de duas a três vezes maior 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, por doença do parênquima hepático em voluntários com cirrose alcoólica tratados com **CellCept®** oral ou intravenoso. Os efeitos da doença hepática sobre esses 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 de **CellCept®** em idosos não foi avaliado formalmente.

Dados de segurança pré-clínicos

Em modelos experimentais, **CellCept®** 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 $C_{\text{máx}}$) observada em pacientes de transplante renal na dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica (AUC ou $C_{\text{máx}}$) observada em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Dois ensaios genotóxicos (ensaio de linfoma/timidina quinase em ratos e ensaio de aberração micronuclear em ratos) mostraram o potencial de **CellCept®** de causar instabilidade cromossômica em doses 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.

CellCept® não apresentou efeito na fertilidade de ratos machos em doses orais de até 20 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a essa 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 em animais fêmeas, 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 essa 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 esses níveis é equivalente a cerca de 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 foram os primeiros a serem comprometidos em estudos toxicológicos realizados com **CellCept®** em ratos, camundongos, cachorros e macacos. Esses efeitos ocorreram em níveis de exposição sistêmica que são menores que a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal. Efeitos gastrointestinais foram observados em cachorros em níveis de exposição sistêmica equivalentes ou menores que a exposição na dose recomendada. Efeitos gastrointestinal e renal compatíveis com desidratação também foram observados em macacos com a dose mais elevada (níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou maiores que a exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica de **CellCept®** 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”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Foram observadas reações alérgicas a **CellCept®**. Portanto, **CellCept®** está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetila ou ao ácido micofenólico.

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.

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

Efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal (incluindo malformações) ocorreram quando ratas e coelhas prenhas foram medicadas durante a organogênese. Essas respostas ocorreram com doses inferiores às aquelas 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. Entretanto, no período de pós-comercialização foram relatadas malformações congênitas, incluindo malformações auriculares, faciais, cardíacas e do sistema nervoso em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez. Casos de abortos espontâneos no primeiro trimestre da gravidez também foram relatados (Vide item “Reações Adversas”). 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 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). 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 pelo **CellCept®** em crianças na fase de amamentação, deve-se decidir pela descontinuação da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neoplasias

De forma similar aos pacientes em uso de regimes imunossupressores com combinações de drogas, os pacientes que recebem **CellCept®** 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 à duração da imunossupressão que ao uso de um agente específico.

Da mesma forma que pacientes com maior risco para câncer de pele, a exposição à luz solar e aos raios UV deverá ser limitada através do uso de roupa para proteção adequada e de filtros solares com alto fator de proteção.

Infecções

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”). Essas infecções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou C ou infecções causadas pelo poliomavírus. Casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou C foram relatados em pacientes portadores tratados com imunossupressores. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associados com o vírus JC, algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com **CellCept®**. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LEMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune. Em pacientes imunodeprimidos, a LEMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação do neurologista deve ser realizada, se clinicamente indicada.

Nefropatia associada com o vírus BK foi observada durante o uso de **CellCept®** em pacientes que receberam transplante renal. Essa infecção pode estar associada com desfechos graves, às vezes levando a perda do enxerto renal. O monitoramento dos pacientes pode ajudar a detectar aqueles com risco para nefropatia associada ao vírus BK. A redução na imunossupressão deve ser considerada para pacientes que desenvolverem evidência de nefropatia associada ao vírus BK.

Sangue e sistema imunológico

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 é desconhecida. 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.

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

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 que recebem **CellCept®** devem ser monitorados para neutropenia. O desenvolvimento de neutropenia pode estar relacionado diretamente ao **CellCept®**, a medicações concomitantes, a infecções virais ou à combinação dessas causas (vide item “Instruções especiais de dosagem”).

Caso ocorra neutropenia (número absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), a administração de **CellCept®** deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida, e o paciente observado cuidadosamente (vide item “Instruções especiais de dosagem”).

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 devem seguir as diretrizes locais quanto às instruções para vacinação contra gripe.

Gastrointestinal

CellCept® tem sido associado a aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração. O medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunções ativas graves do sistema digestivo.

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

Interações

Precaução ao se mudar de terapias combinadas que incluem imunossupressores que interferem na recirculação entero-hepática do MPA, como por exemplo, ciclosporina, para outros que não exercem esse efeito, como sirolimus, belatacept, ou vice-versa, pois isso pode resultar em mudanças na exposição ao MPA. Medicamentos de outras classes que interferem no ciclo entero-hepático do MPA (por exemplo, colestiramina) devem ser usados com precaução devido ao seu potencial de redução dos níveis plasmáticos e eficácia de **CellCept®**.

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.

Populações Especiais

Uso em idosos (≥ 65 anos)

Os pacientes idosos podem ter maior risco de eventos adversos, como certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item “Reações adversas”).

Uso na gravidez

Malformações congênitas foram relatadas. O uso de **CellCept®** não é recomendado em mulheres grávidas e lactantes a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto. Para informações sobre o uso na gravidez e aleitamento (vide item “Contraindicações”).

Uso em crianças (idade ≤ 18 anos)

Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.

Uso em pacientes com insuficiência renal grave

A administração de doses maiores 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 grave.

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.

Até o momento, não há informações de que micofenolato de mofetila possa causar doping.

6. 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 as concentrações de ambas as drogas.

Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs): exposição diminuída de ácido micofenólico (MPA) foi observada quando antiácidos, como hidróxidos de alumínio e magnésio, e IBPs, incluindo omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com **CellCept®**. Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as taxas de rejeição de transplante ou as taxas de perda do enxerto entre pacientes de **CellCept®** que utilizaram IBPs versus pacientes de **CellCept®** que não utilizaram IBPs. Esses dados suportam a extrapolação dessa observação para todos os antiácidos, pois a redução à exposição é consideravelmente menor quando **CellCept®** foi coadministrado com hidróxidos de alumínio e magnésio em relação à coadministração com IBPs.

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 de drogas que interfiram na circulação entero-hepática (vide item “Advertências e Precauções”).

Ciclosporina A: a farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada por **CellCept®**. Entretanto, CsA interfere na circulação entero-hepática do MPA, resultando em reduções de 30% a 50% na exposição do MPA em pacientes transplantados renais tratados com CellCept e CsA, se comparado com pacientes que receberam sirolimo ou belatacept e doses semelhantes de **CellCept®**. Inversamente, mudanças na exposição de MPA devem ser esperadas quando há substituição do uso de CsA para um dos imunossupressores que não interferem na circulação entero-hepática do MPA.

Telmisartana: A administração concomitante de telmisartana e **CellCept®** resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% nas concentrações de ácido micofenólico (MPA). Telmisartan altera a eliminação do MPA por aumentar a expressão de PPAR gama (receptor gama ativador da proliferação de peroxissoma), que por sua vez resulta no aumento da expressão e da atividade de UGT1A9. Ao comparar as taxas de rejeição do transplante, as taxas de perda do enxerto ou perfis de eventos adversos entre os pacientes de **CellCept®** com e sem uso concomitante de telmisartana,, não foram observadas consequências clínicas da interação medicamentosa farmacocinética.

Ganciclovir: baseado nos resultados de um estudo com administração de dose única, nas doses recomendadas de **CellCept®** oral e ganciclovir intravenoso e nos efeitos conhecidos da deterioração renal sobre a farmacocinética do MMF 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®**. Um estudo de coadministração de **CellCept®** (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®** nos níveis séricos da progesterona, do LH e do FSH, não indicando, portanto, influência de **CellCept®** 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_{0-12h}) foi observada com administração concomitante de rifampicina em um único paciente transplantado de coração e pulmão. Portanto, recomenda-se controlar os níveis de exposição de MPA e ajustar as doses de **CellCept®** para manter a eficácia clínica quando as drogas são administradas concomitantemente.

Tacrolimo: não foi observado efeito na AUC ou $C_{máx}$ do MPA em pacientes transplantados hepáticos, ao administrar tacrolimo concomitantemente com **CellCept®**. Observou-se resultado similar 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®**.

Entretanto, em pacientes transplantados hepáticos estáveis, observou-se aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolimo, quando foram administradas doses múltiplas de **CellCept®** (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®** foi administrado concomitantemente com qualquer desses antimicrobianos separadamente. Entretanto, a combinação de norfloxacino e metronidazol reduziu em aproximadamente 30% a AUC_{0-48} do MPA após administração de uma única dose de **CellCept®**.

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 a 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: coadministração de probenecida com **CellCept®** em macacos aumenta, em três vezes, a AUC plasmática do MPAG. Portanto, outras drogas que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e aumentar a concentração plasmática de ambas.

A administração concomitante de sevelamer e **CellCept®**, em pacientes adultos, diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC_{0-12} do MPA em aproximadamente 30% e 25%, respectivamente. Esses dados sugerem que o sevelamer 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”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

CellCept® deve ser mantido em sua embalagem original. Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e protegidos da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico e características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Manuseio e aplicação

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

Como **CellCept®** mostrou ter efeito teratogênico (vide item Gravidez e lactação), seus comprimidos não devem ser triturados para 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.

Posologia

CellCept® deve ser administrado todos os dias. É importante manter a rotina de uso de **CellCept®** para garantir que o órgão transplantado continue funcionando adequadamente.

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 mostrou vantagem em termos de eficácia para pacientes de transplante renal. Pacientes recebendo 2g/dia de **CellCept®** demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de **CellCept®**.

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 a 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 a 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®** deve ser administrada o mais breve possível após o transplante renal, cardíaco ou hepático.

Instruções especiais de dosagem

Pacientes com neutropenia

Em caso de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), o tratamento com **CellCept®** deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida (vide item “Advertências e Precauções”).

Disfunção renal grave

Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 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 com disfunção renal grave que receberam transplante cardíaco ou hepático.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de eventos adversos associados ao uso de drogas imunossupressoras é normalmente difícil de ser estabelecido, devido à própria 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 corticosteroides, 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 e precauções”).

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, 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 corticosteroide intravenoso.

Neoplasias

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

Doença linfoproliferativa ou linfoma ocorreu em 0,4% a 1% dos pacientes que receberam **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 3,2% 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 que três anos.

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

Infecções oportunistas

Todos os pacientes transplantados têm maior risco de desenvolver infecções oportunistas. O risco aumenta com a intensidade da imunossupressão (vide item “Advertências e precauções”). 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%.

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Pacientes idosos, particularmente aqueles que recebem **CellCept®** como parte de um regime imunossupressor, podem ter maior risco 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 a seguir.

Eventos adversos relatados em ≥ 10% e em 3 a < 10% dos pacientes adultos tratados com CellCept® associado com ciclosporina A e corticosteroides em estudos clínicos.

	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)***
Corpo como um todo			
Muito comum (≥ 10%)	Astenia, febre, cefaleia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Astenia, febre, cefaleia, calafrios, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema e sepse	Ascite, astenia, calafrios, aumento abdominal, febre, cefaleia, hérnia, infecção, dor (incluindo abdominal, lombar e torácica), edema, peritonite e sepse
Comum (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

	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)***
Sangue e linfáticos			
Muito comum (≥ 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
Comum (3 a < 10%)	Equimose e policitemia	Petéquias, aumento do tempo de protrombina e aumento do tempo de tromboplastina	Equimose, pancitopenia e aumento do tempo de protrombina
Urogenital			
Muito comum (≥ 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
Comum (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
Cardiovascular			
Muito comum (≥ 10%)	Hipertensão	Arritmia, bradicardia, hipotensão, hipertensão, insuficiência cardíaca e derrame pericárdico	Hipertensão, hipotensão e taquicardia
Comum (3 a < 10%)	Angina <i>pectoris</i> , fibrilação atrial, hipotensão, hipotensão postural, taquicardia, trombose e vasodilatação	Angina <i>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 postural, hipertensão pulmonar, síncope, vasoespasmo e aumento da pressão venosa	Trombose arterial, fibrilação atrial, arritmia, bradicardia, vasodilatação e síncope
Metabólico nutricional			
Muito comum (≥ 10%)	Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalemia e hipofosfatemia	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento de: bilirrubinas, ureia, creatinina, enzimas DHL, TGO e TGP. Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperlipidemia, hiperuricemia,	Aumento de: bilirrubinas, ureia, creatinina. Cicatrização anormal, hiperglicemia, hipercalemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipoglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e

	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)***
		hipervolemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia e ganho de peso	hipoproteïnemia
Comum (3 a < 10%)	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de creatinina, aumento de enzimas (γGT, DHL, TGO e TGP), hipercolesterolemia, hipercalcemia, hiperlipidemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipoproteïnemia, hiperuricemia e ganho de peso	Cicatrização anormal, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglicemia, hipoproteïnemia, hipofosfatemia, hipovolemia, hipóxia, acidose respiratória, sede, perda de peso, desidratação e gota	Acidose (metabólica ou respiratória), aumento da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de enzimas (TGO e TGP), hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperfosfatemia, hipervolemia, hiponatremia, hipóxia, hipovolemia, perda ou ganho de peso
Gastrointestinal			
Muito comum (≥ 10%)	Obstipação, diarreia, dispepsia, candidíase oral, náusea e vômitos	Obstipação, diarreia, dispepsia, flatulência, candidíase oral, náusea e vômitos	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, colangite, obstipação, icterícia colestática, diarreia, dispepsia, flatulência, hepatite, náusea e vômitos e candidíase oral
Comum (3 a < 10%)	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, flatulência, gastroenterite, hemorragia gastrointestinal, monilíase gastrointestinal, gengivite, hiperplasia gengival, hepatite, íleo paralítico, esofagite e estomatite	Testes de função hepática alterados (incluindo TGO, TGP), anorexia, disfagia, gastroenterite, gengivite, hiperplasia gengival, icterícia, melena, esofagite e estomatite	Disfagia, gastrite, hemorragia gastrointestinal, íleo paralítico, icterícia, melena, ulceração na boca, esofagite, doenças do reto e úlcera gástrica
Respiratório			
Muito comum (≥ 10%)	Tosse, dispneia, faringite, pneumonia e bronquite	Asma, tosse, dispneia, faringite, pneumonia, rinite, sinusite e derrame pleural	Atelectasia, tosse, dispneia, faringite, derrame pleural, pneumonia e sinusite
Comum (3 a < 10%)	Asma, derrame pleural, edema pulmonar, rinite e sinusite	Apneia, 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
Pele e anexos			
Muito comum (≥ 10%)	Acne e herpes simples	Acne, herpes simples, herpes zoster e erupção cutânea	Prurido, erupção cutânea e sudorese
Comum (3 a < 10%)	Alopecia, neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica,	Neoplasia cutânea benigna, dermatite fúngica, hemorragia,	Acne, dermatite fúngica, hemorragia, herpes simples,

	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)***
	herpes zoster, hirsutismo, prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele (incluindo queratite actínica), sudorese, úlcera cutânea e erupção cutânea	prurido, carcinoma de pele, hipertrofia de pele, sudorese e úlcera cutânea	herpes zoster, hirsutismo, neoplasia cutânea benigna, úlcera cutânea e erupções cutâneas vésico-bolhosas
Sistema nervoso			
Muito comum (≥ 10%)	Vertigem, insônia e tremores	Ansiedade, agitação, confusão, depressão, vertigem, hipertonia, insônia, parestesia, sonolência e tremores	Ansiedade, confusão, depressão, vertigem, insônia, parestesia e tremores
Comum (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
Músculo-esquelético			
Muito comum (≥ 10%)	-	Câimbras em membros inferiores, mialgia e miastenia	-
Comum (3 a < 10%)	Artralgia, câimbras em membros inferiores, mialgia e miastenia	Artralgia	Artralgia, câimbras em membros inferiores, mialgia, miastenia e osteoporose
Sentidos especiais			
Muito comum (≥ 10%)	-	Ambliopia	-
Comum (3 a < 10%)	Ambliopia, catarata e conjuntivite	Visão anormal, conjuntivite, surdez, otalgia, hemorragia ocular e zumbido	Visão anormal, ambliopia, conjuntivite e surdez
Endócrino			
Muito comum (≥ 10%)	-	-	-
Comum (3 a < 10%)	Diabetes <i>mellitus</i> e doenças da paratireóide (elevação dos níveis de PTH)	Diabetes <i>mellitus</i> , síndrome de Cushing e hipotireoidismo	Diabetes <i>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 que os que receberam 3 g/dia.

Experiência pós-comercialização

Infecções: Infecções com 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 fatais, foram relatados em pacientes tratados com **CellCept®**. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LEMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune.

Nefropatia associada ao vírus BK foi observada em pacientes tratados com **CellCept®**. Essa infecção pode estar associada com graves desfechos, às vezes levando a perda do enxerto renal.

Sangue e Sistema Imunológico: Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) e hipogamaglobulinemia foram relatados em pacientes tratados com **CellCept®** em associação com outros agentes imunossupressores.

Doenças congênitas: têm sido relatadas malformações congênitas, incluindo malformações auriculares, cardíacas e malformações do sistema nervoso em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez. Casos de abortos espontâneos no primeiro trimestre de gravidez foram relatados.

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

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram recebidos relatos de superdose com micofenolato de mofetila de estudos clínicos e durante o período pós-marketing. Em muitos desses casos não foram relatados eventos adversos. Os eventos adversos relatados nos casos de superdose estão incluídos 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 e precauções”).

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”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0539

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Roche S.p.A., Segrate, Milão, Itália

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - 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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/05/2014.

CDS 11.0A_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0510112/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0510112/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	VP: - Para que este medicamento é indicado?; - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?; - Dizeres legais. VPS: - Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Reações adversas; - Dizeres legais.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixas com 50 comprimidos.

28/10/2014	0966825/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	0966825/14-0	MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2014	VP: - Quando não devo usar este medicamento?; - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?. VPS: - Características Farmacológicas; - Contraindicações; - Advertências e Precauções; - Reações Adversas; - Interações Medicamentosas; - Posologia e modo de usar.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixas com 50 comprimidos.
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	--	----------	--

15/05/2015	Não disponível.	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2015	0354104/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Alteração Texto Bula	11/05/2015	VPS: - Características Farmacológicas	VPS	Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixas com 50 comprimidos.
------------	-----------------	---	------------	--------------	--	------------	--	-----	---

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde