

micofenolato de mofetila
“medicamento genérico – Lei 9.787/99”

1) **Nome do medicamento:** micofenolato de mofetila

2) **Nome do princípio ativo/DCB:** micofenolato de mofetila / 0290

3) **Indicações:**

O micofenolato de mofetila é efetivo na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante hepático. O Micofenolato de mofetila deve ser usado em associação com a ciclosporina A e corticosteróides.

4) **Contra-Indicações:**

Foram observadas reações alérgicas ao micofenolato de mofetila. Portanto, micofenolato de mofetila está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao micofenolato de mofetila ou ácido micofenólico. Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

5) **Cuidados, Advertências e Reações adversas:**
Advertência

De forma similar aos pacientes recebendo regimes imunossupressores abrangendo combinações de drogas, os pacientes que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver alguns tipos de tumores malignos, particularmente de pele. O risco parece estar mais relacionado à intensidade e duração da imunossupressão do que ao uso de um agente específico.

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

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

A supressão em excesso do sistema imunológico também pode aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepsis.

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

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

Gestação e lactação

Têm sido relatadas malformações congênitas, incluindo malformações de orelha, em descendentes de pacientes expostos ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez. Portanto, micofenolato de mofetila deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios superem o risco potencial para o feto.

Mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez sanguíneo ou urinário negativo, com sensibilidade de pelo menos 50 mUI/mL, uma semana antes do início da terapia.

Desconhece-se a eliminação de micofenolato de mofetila no leite humano.

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

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de micofenolato de mofetila sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Interações medicamentosas

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

Antiácidos e hidróxido de alumínio e magnésio: a absorção do micofenolato de mofetila foi diminuída quando administrado com antiácidos.

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

MPA. Deve-se ter cautela durante a administração concomitante das duas drogas ou com drogas que interfiram na circulação entero-hepática.

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

Ganciclovir: baseado nos resultados de um estudo com administração de dose única, nas doses recomendadas de micofenolato de mofetila 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 micofenolato de mofetila. Um estudo de co-administração de micofenolato de mofetila (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 micofenolato de mofetila nos níveis séricos da progesterona, do LH e do FSH, não indicando, portanto, influência de micofenolato de mofetila no efeito supressor da ovulação dos contraceptivos orais.

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 é recomendado controlar níveis de exposição de MPA e ajustar doses de micofenolato de mofetila e consequentemente manter 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 micofenolato de mofetila. Uma descoberta similar foi observada, em um estudo recente, em pacientes transplantados renais. Em pacientes transplantados renais, mostrou-se que a concentração do tacrolimo parece não ser alterada pelo micofenolato de mofetila.

Entretanto, em pacientes transplantados hepáticos estáveis, foi observado aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolimo, quando foram administradas doses múltiplas de micofenolato de mofetila (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 micofenolato de mofetila 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 micofenolato de mofetila.

Ciprofloxacina e amoxicilina associada ao ácido clavulânico: reduções de 54% nas concentrações pré-tomada (vale) de MPA foram relatadas em pacientes transplantados renais nos dias imediatamente após o início da ciprofloxacina oral ou amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Os efeitos tendem a diminuir com o uso continuado do antibiótico e cessar após a descontinuação. A alteração no nível de pré-dose pode não representar exatamente as alterações na exposição global ao MPA, portanto, a relevância clínica dessas observações é incerta.

Outras interações: co-administração de probenecida com micofenolato de mofetila em macacos aumenta a AUC plasmática do MPAG em três vezes. Portanto, outras drogas que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e aumentar a concentração plasmática de ambas.

A administração concomitante de sevelâmer e micofenolato de mofetila, em pacientes adultos e pediátricos, diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC_{0-12} do MPA em aproximadamente 30% e 25%, respectivamente. Esses dados sugerem que o sevelâmer e outros ligantes de fosfato livres de cálcio devem ser administrados, preferencialmente, duas horas após a tomada de micofenolato de mofetila, 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.

Reações adversas

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

6) Posologia:

Deve-se ingerir micofenolato de mofetila com um pouco de água.

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

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

A dose usual de micofenolato de mofetila é de 1 g (2 comprimidos) a 1,5 g (3 comprimidos) duas vezes por dia, conforme o caso.

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. Pacientes recebendo 2g/dia de micofenolato de mofetila demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de micofenolato de mofetila.

Dosagem padrão para profilaxia da rejeição cardíaca

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

Dosagem padrão para profilaxia da rejeição hepática

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

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

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

A dose inicial de micofenolato de mofetila deve ser administrada o mais breve possível após o transplante renal, cardíaco ou hepático.

7) Via de Administração: uso oral

8) Apresentação e Concentração:

Comprimidos revestidos de 500mg – com embalagem de 50 e de 500 comprimidos

9) Dizeres Legais:

Registro no MS Nº: 1.5537.0008

Farmacêutico Responsável: Mariano Valio Dominguez Gonzalez, CRF-SP 39.286

SAC: 0800-723-9777