

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato de mofetilo.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos blancos y redondos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Micofenolato de mofetilo, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos y pediátricos sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

Posología

Adultos

Trasplante renal

El tratamiento se debe iniciar en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en transplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Trasplante cardíaco

El tratamiento se debe iniciar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

Trasplante hepático

Se debe administrar micofenolato de mofetilo intravenoso durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, y posteriormente se comenzará con micofenolato de mofetilo oral, tan pronto como este sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 3g).

Población pediátrica (entre 2 y 18 años)

La información sobre posología pediátrica de este sección aplica a todas las presentaciones orales dentro del rango de medicamentos que contienen micofenolato mofetilo, como se considere apropiado. Las diferentes presentaciones orales no deben ser sustituidas sin supervisión clínica.

La dosis de inicio recomendada de micofenolato de mofetilo en pacientes pediátricos con trasplante renal, cardíaco y hepático es de 600 mg/m² (de superficie corporal) administrada por vía oral dos veces al día. (dosis diaria total de inicio no superior a 2 g).

Se debe individualizar la dosis y la presentación según la evaluación clínica. Si la dosis de inicio recomendada es bien tolerada pero no se alcanza una inmunosupresión clínicamente adecuada en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco y hepático, la dosis se puede incrementar hasta 900 mg/m² de superficie corporal dos veces al día (dosis máxima total diaria de 3 g). La dosis de mantenimiento recomendada para pacientes pediátricos con trasplante renal se mantiene en 600 mg/m² dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g).

En aquellos pacientes que no pueden tragar cápsulas ni comprimidos y/o con un superficie corporal menos de 1,25 m² se debe administrar el polvo para suspensión oral de micofenolato mofetilo debido al mayor riesgo de asfixia. Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,25m² a 1,5 m², deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de cápsulas de micofenolato mofetilo (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día de cápsulas o comprimidos de micofenolato mofetilo (dosis diaria total = 2g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

Población pediátrica (< 2 años)

Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), se deben evitar dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón transplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave

Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo

Adultos

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del riñón transplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o

interrumpir el tratamiento. No hay fundamentos para ajustar la dosis tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el tratamiento del rechazo inicial o refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

Forma de administración

Administración oral

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Dado que se han observado efectos teratogénicos de micofenolato de mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos de micofenolato de mofetilo para evitar la inhalación o el contacto directo con la piel o las membranas mucosas con el polvo. Si se produce dicho contacto, lavar abundantemente con agua y jabón; aclarar los ojos con agua abundante.

4.3. Contraindicaciones

- No se debe administrar el tratamiento a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofénólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a micofenolato de mofetilo (ver sección 4.8).
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).
- No se debe comenzar el tratamiento en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.6).
- No se debe utilizar el tratamiento en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- No se debe administrar el tratamiento mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido micofenolato de mofetilo, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Tales infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debido a la

reactivación de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que puede dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente, por tanto los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19, y se debe considerar una actuación clínica adecuada.

En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron este medicamento en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, alguno de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitorice a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio tratamiento, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año.

Se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$).

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato de mofetilo induce APCR. La APCR se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con micofenolato de mofetilo que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico debe observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal

Se ha relacionado micofenolato de mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. El tratamiento debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH). Por lo que, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación de las pautas que incluyan inmunosupresores, que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de ese efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran en el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo, colestramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos de micofenolato y su eficacia (ver también sección 4.5).

No se recomienda administrar micofenolato de mofetilo al mismo tiempo que azatioprina, ya que no se ha estudiado su administración concomitante.

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de micofenolato de mofetilo en combinación con sirolimus (ver también sección 4.5).

Monitorización farmacoterapéutica

La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser conveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (ej. ciclosporina por tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o suspensión de un medicamento con el que podría interaccionar).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Existen datos muy limitados en el periodo poscomercialización que indican una mayor frecuencia de los siguientes efectos adversos en pacientes menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores:

- linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente trastorno linfoproliferativo pos-trasplante en pacientes con trasplante cardíaco.
- trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia y neutropenia en pacientes con trasplante cardíaco. Esto aplica para niños menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores y comparados con receptores de trasplante pediátrico hepático o renal.

Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben tener un recuento sanguíneo completo semanal durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y el tercer mes de tratamiento, luego mensualmente a lo largo del primer año. Si se desarrolla neutropenia, puede ser apropiado interrumpir o suspender el tratamiento con micofenolato mofetilo.

- trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea y vómitos.

El tratamiento se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad digestiva grave activa.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (ver sección 4.8).

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 al 27%) después de la exposición al micofenolato de mofetilo durante el embarazo. Por lo tanto, el tratamiento está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante.

Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p.ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para consultar las medidas de anticoncepción en hombres ver sección 4.6.

Materiales informativos de seguridad

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar una exposición fetal al micofenolato y para proporcionar una información adicional de seguridad importante, el Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará materiales informativos de seguridad a los profesionales sanitarios. Los materiales informativos de seguridad reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionando asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y orientando sobre la necesidad de pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar la información completa para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las mujeres en edad fértil y su caso también a pacientes varones.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como el hidróxido de magnesio y aluminio e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato de mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida del injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones no se encuentran diferencias significativas. Estos datos se pueden extrapolar a todos los antiácidos, porque la disminución en la exposición cuando micofenolato de mofetilo se administra con hidróxido de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Colestiramina

Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40% (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de CsA, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución de la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo y CsA, comparando con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β-glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis de inicio de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral.

con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis de inicio puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico

Norfloxacino y metronidazol

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato de mofetilo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con micofenolato mofetilo.

Isavuconazol

Se observó un aumento de la exposición al MPA ($AUC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartan cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de transplante, las tasas de pérdida de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato de mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante

Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato de mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato de mofetilo (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales

La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas en un grado clínicamente relevante por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (ver además sección 5.2).

Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de micofenolato de mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato de mofetilo con sevelamer disminuyó la C_{max} del MPA y el AUC_{0-12h} en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de micofenolato de mofetilo con sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{max} del MPA, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo (1,5g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.4).

Vacunas de organismos vivos

Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

Posibles interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato de mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

Micofenolato de mofetilo está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.3).

Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesorados sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 8-10 días después de la primera. Para transplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otro test 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Se debe indicar a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedarse embarazada.

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p.ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (p.ej. coloboma);
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (p.ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p.ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;
- Anomalías renales

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesia del septum pellicidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. El tratamiento está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes (ver sección 4.3).

Hombres

La limitada evidencia clínica no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomienda las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

Fertilidad

Micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2- 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en pacientes de trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/día en pacientes de trasplante cardiaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día para pacientes de trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/ día para pacientes de trasplante cardiaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

El tratamiento puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y/o severas asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, fueron diarrea (hasta un 52,6%), leucopenia (hasta un 45,8%), infecciones bacterianas (hasta un 39,9%) y vómitos (hasta un 39,1%). Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 1 Reacciones adversas en los estudios que investigan el tratamiento con micofenolato mofetilo en adultos y adolescentes, o a través de la vigilancia poscomercialización

Reacciones adversas (MedDRA)	Clasificación por órganos y sistemas	Traslante renal	Traslante hepático	Traslante cardíaco
Infecciones e infestaciones		Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozooarias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas(incluyendo quistes y pólipos)				
Neoplasia benigna de piel	Frecuente	Frecuente		Frecuente
Linfoma	Poco frecuente	Poco frecuente		Poco frecuente
Trastorno linfoproliferativo	Poco frecuente	Poco frecuente		Poco frecuente
Neoplasia	Frecuente	Frecuente		Frecuente
Cáncer de piel	Frecuente	Poco frecuente		Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente		Poco frecuente
Fallo de médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente		Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente		Poco frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente		Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Acidosis	Frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Hipercolesterolémia	Muy frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Hiperglicemía	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuente		Frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Muy frecuente		Muy frecuente
Hipopofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente		Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente		Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente		Frecuente
Trastornos psiquiátricos				

Estado confusional	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Depresión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Agitación	Poco frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Ansiedad	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pensamiento anormal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertonía	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Tremor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Bronquiectasias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Distensión abdominal	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Colitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución del apetito	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Esofagitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Eructos	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Gastritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente

Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de Lactato	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
dehidrogenasa sérica			
Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hepatitis	Frecuente	Muy frecuente	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictericia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			
Acné	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Aumento de creatinina sérica	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de urea sérica	Poco frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematuria	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hernia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Malestar	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
de la síntesis de purina de novo			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias Malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato de mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de padecer infecciones bacterianas, víricas o fúngicas (algunas de las cuales pueden conducir a un desenlace mortal), incluyendo aquellas causadas por agentes oportunistas y reactivación de virus latentes. El riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones más graves fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección por micobacteria atípica. Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %. Los casos de nefropatía asociada al virus BK, así como los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al virus JC, han sido notificados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato de mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia; por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no están asociados con una disfunción de los neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir una “desviación a la izquierda” en la maduración de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, que pueden ser malinterpretados como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como aquellos que reciben micofenolato mofetilo.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, los cuales son riesgos conocidos asociados al micofenolato de mofetilo. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales complicadas a menudo por hemorragia, así como hematemesis, melena, y formas hemorrágicas de gastritis y colitis, fueron notificadas con frecuencia durante los ensayos clínicos pivotales. No obstante, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron, diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica en pacientes con diarrea relacionada con micofenolato mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y periodo perinatal

Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestos a micofenolato mefetilo, sobre todo

Trastornos congénitos

Se han observado malformaciones congénitas en el periodo pos-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos.

Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluyendo el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotales. El dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo agudo en el periodo pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetilo y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron evaluadas en un ensayo clínico a largo plazo, que reclutó a 33 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 3 a 18 años de edad, a los que se administraron 23 mg/kg de micofenolato mofetilo por vía oral, dos veces al día. En general, el perfil de seguridad en estos 33 niños y adolescentes fue similar al observado en pacientes adultos receptores de órganos sólidos alogénicos.

Se observaron hallazgos similares en otro ensayo clínico, que reclutó 100 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 1 a 18 años de edad. El tipo y la frecuencia de reacciones adversas en los pacientes que recibieron 600 mg/m², hasta 1 g/m², de micofenolato mofetilo oral, dos veces al día, fueron comparables a aquellas observadas en los pacientes adultos que recibieron 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día.

En la tabla 2 a continuación se muestra un resumen de las reacciones adversas más frecuentes:

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas observadas más frecuentemente en un ensayo que investiga micofenolato mofetilo en 100 pacientes pediátricos con trasplante renal (dosificación basada en el área edad/superficie [600 mg/m², hasta 1 g/m² dos veces al día.])

Reacción adversa <6 años (n=33) 6-11 años (n=34) 12-18 años (n=33)

Clasificación

por órganos

y sistemas

(MedDRA)

Infecciones

e Muy frecuentes (48,5%) Muy frecuentes Muy frecuentes (51,5%)

infestaciones	(44,1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Leucopenia	Muy frecuentes (30,3%)
Anemia	Muy frecuentes (51,5%)
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Muy frecuentes (87,9%)
Vómitos	Muy frecuentes (69,7%)

Según un subconjunto de datos limitados (esto es, 33 de los 100 pacientes) hubo una mayor frecuencia de diarrea grave (frecuente, 9,1%), y cándida mucocutánea (muy frecuente, 21,2%) en niños de menos de 6 años de edad, comparados con la cohorte de niños más mayores en la cual no se notificaron casos de diarrea grave (0,0%) y la candida mucocutánea fue frecuente (7,5%).

La revisión de la literatura médica disponible en pacientes pediátricos con trasplante hepático y cardíaco, muestra que el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas son consistentes con aquellas observadas en pacientes pediátricos y adultos después de un trasplante renal.

Los datos muy limitados del periodo poscomercialización indican una mayor frecuencia de las siguientes reacciones adversas en pacientes menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores (ver sección 4.4):

- linfomas y otros tumores, particularmente trastorno linfoproliferativo pos-trasplante en pacientes con trasplante cardíaco
- trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia y neutropenia en pacientes con trasplante cardíaco menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores, y comparados con receptores pediátricos de trasplante hepático/renal
- trastornos gastrointestinales incluyendo diarrea y vómitos

Los pacientes menores de 2 años de edad con trasplante renal podrían tener un mayor riesgo de infecciones y reacciones respiratorias comparados con los pacientes más mayores. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con precaución debido a un número muy limitado de notificaciones en el periodo poscomercialización relativos a los mismos pacientes que sufren infecciones múltiples.

En caso de efectos adversos no deseados, se debe considerar la reducción temporal o interrupción de la dosis según se considere clínicamente necesario.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato de mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En la amplia mayoría de estos casos, no se notificaron reacciones adversas o estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido del medicamento y tuvieron un resultado favorable. Sin embargo, se observaron reacciones adversas severas aisladas incluyendo un caso mortal durante el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis de micofenolato de mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC: L04AA06.

Mecanismo de acción

El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina sin incorporación al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4 + humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La

actividad inmunosupresora de micofenolato de mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40% en la $C_{\text{máx}}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato de mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardiaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

Metabolismo o Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

Eliminación

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato de mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 microgramo/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la recirculación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina, reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades

autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos.

En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida a micofenolato cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min /1,73m²), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. El valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3 - 6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC_{0-12h} del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC_{0-12h} del MPAG fue 2 - 3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de micofenolato de mofetilo.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

En 33 pacientes pediátricos receptores de un riñón alogénico se estableció que la dosis prevista para proporcionar un AUC_{0-12h} del MPA cercano a la exposición objetiva de 27,2 h·mg/l fue de 600 mg/m², y que las dosis calculadas basadas en la superficie corporal estimada redujeron la variabilidad interindividual (coeficiente de variación (CV)) sobre un 10 %. Por tanto, las dosis basadas en la superficie corporal se prefieren sobre las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos (entre 1 y 18 años) con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600mg/m² de micofenolato de mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, en los períodos post-trasplante inicial y tardío según la Tabla 3 a continuación. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos pediátricos de edad fueron similares en los períodos post-trasplante inicial y tardío.

Para los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante hepático, un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de micofenolato de mofetilo oral incluyó 7 pacientes evaluables en

tratamiento concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Se estimó la dosis prevista para alcanzar una exposición de 58 h·mg/l en el periodo estable pos-trasplante. La media ± SD del AUC₀₋₁₂ (ajustada a una dosis de 600 mg/m²) fue de 47.0±21.8 h·mg/l, con una C_{max} ajustada de 14.5±4.21 mg/l, con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 0,75 h. Para alcanzar el AUC₀₋₁₂ diana de 58 h·mg/l en el periodo tardío pos-trasplante, habría sido requerida por tanto una dosis en el rango de 740-806 mg/m² dos veces al día en la población del estudio.

Una comparación de los valores del AUC del MPA a la dosis normalizada (hasta 600 mg/m²) en 12 pacientes pediátricos con trasplante renal menores de 6 años de edad a los 9 meses pos-trasplante, con aquellos valores en 7 pacientes pediátricos con trasplante hepático [mediana de edad 17 meses (rango: 10-60 meses en el reclutamiento)] a los 6 meses y posteriores en el periodo pos-trasplante, reveló que, a la misma dosis, los valores del AUC estaban en una media 23% menor en los pacientes pediátricos con trasplante hepático comparados con los pacientes pediátricos con trasplante renal. Esto es consistente con la necesidad de una dosis mayor en los pacientes adultos con trasplante hepático comparada con la de los pacientes adultos con trasplante renal para alcanzar la misma exposición.

En los pacientes adultos transplantados en los que se ha administrado la misma dosis de micofenolato mofetilo, hay una exposición al MPA similar entre pacientes con trasplante de riñón y trasplante de corazón. En línea con la similaridad establecida de exposición al MPA entre pacientes pediátricos con trasplante de riñón y pacientes adultos con trasplante de riñón y sus respectivas dosis aprobadas, los datos existentes permiten concluir que la exposición al MPA a la dosis recomendada será similar en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco y pacientes adultos con trasplante cardíaco.

Tabla 3 Media computada de los parámetros FC del MPA por edad y tiempo pos-trasplante (renal)

Grupo de edad (n)	Media ajustada ± SD de C _{max} mg/l ^A	Media ajustada ± SD (IC) ^A del AUC ₀₋₁₂ h·mg/l
Día 7		
<6 años (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 años (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12 – 18 años (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
valor-p ^B	-	-
< 2 años ^C (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 años (141)		27,2±11,6
Mes 3		
<6 años (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 años (14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12 – 18 años (17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
valor-p ^B	-	-
< 2 años ^C (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 años (104)		50,3±23,1
Mes 9		
<6 años (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 años (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12 – 18 años (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
valor-p ^B	0,004	-
< 2 años ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 años (70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h}= área bajo la curva de la concentración-tiempo en plasma de las 0 h a las 12 h; IC=intervalo de confianza; Cmax=concentración máxima; MPA=ácido micofenólico; SD=desviación estándar; n = número de pacientes.

^A En los grupos de edad pediátricos, Cmax y AUC_{0-12h} están ajustadas a una dosis de 600 mg/m² (95% de los intervalos de confianza (ICs) para AUC_{0-12h} solo en el Día 7); en el grupo de adultos el AUC_{0-12h} está ajustado a una dosis de 1 g.

^B valor de p representa el valor de p combinado para los tres mayores grupos pediátricos de edad, y solo aparece si es significativo (p <0,05).

^C El grupo de < 2 años es un subgrupo de los de < 6 años: no se han realizado comparaciones estadísticas.

^D n=20.

^E Los datos para un paciente no están disponibles por un error de muestreo.

^F n=16.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de micofenolato mofetilo y sus metabolitos no se ha visto alterada en los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente Micofenolato de mofetilo (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato de mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2- 3 veces la exposición sistémica (AUC ó C_{max}) observada en pacientes transplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC ó C_{max}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato de mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

En los estudios de teratogenia en ratas y conejos se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en transplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato de mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
celulosa microcristalina
povidona (K-30)
croscarmelosa sódica
estearato de magnesio

Recubrimiento de los comprimidos:
dióxido de titanio (E171)
polietilenglicol
alcohol polivinílico
talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Sin condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Micofenolato mofetilo Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG están acondicionados en un blíster de PVC/Aluminio y se presentan en los siguientes formatos:

- 1 estuche conteniendo 50 comprimidos (en blísters de 10 unidades).
 - 1 estuche conteniendo 150 comprimidos (en blísters de 10 unidades).
- Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850 Torrejón de Ardoz
Madrid – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79323

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/12/2014

Fecha de la última renovación: 26/09/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025