

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula)

El cuerpo de la cápsula es color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra

La tapa de la cápsula es azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Myfenax, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 18 años de edad) 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 trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 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 mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, y posteriormente se comenzará con micofenolato mofetilo oral, tan pronto como éste sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

Población pediátrica (de 1 a 18 años)

La información sobre posología pediátrica de esta 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 mofetilo en pacientes pediátricos con trasplante renal, cardíaco y hepático es de 600 mg/m<sup>2</sup> (de superficie corporal) administrada por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de inicio no superior a 2 g, o 10 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]).

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 renal y hepático, la dosis se puede incrementar hasta 900 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces al día (dosis máxima total diaria de 3 g, o 15 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]). La dosis de mantenimiento recomendada para pacientes pediátricos con trasplante renal se mantiene a 600 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g o 10 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]).

En aquellos pacientes que no pueden tragar cápsulas ni comprimidos y/o con una superficie corporal menor de 1,25 m<sup>2</sup> se debe administrar el polvo para suspensión oral de micofenolato mofetilo (1 g/5 ml) debido al mayor riesgo de asfixia. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir cápsulas de micofenolato mofetilo a una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir cápsulas o comprimidos de micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor 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 la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

#### 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 o hepático.

##### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 retardo funcional del riñón trasplantado en el posoperatorio (ver sección 5.2). No se dispone de 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 se dispone de 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 de micofenolato mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado 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 mofetilo en ratas y conejos, las cápsulas no se deben abrir o triturar para evitar la inhalación del polvo contenido en dichas cápsulas, así como el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Myfenax no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad al medicamento (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 durante 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 en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Myfenax, 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 ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetilo, tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la 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 debida a la reactivación del virus 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 pueden 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 apropiada.

En los pacientes que reciben micofenolato 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 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 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 micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato 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, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen 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 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 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. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato mofetilo si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

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

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato 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 asociado a micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre las 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 deshidrogenasa (IMPDH). Por tanto, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) 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 este 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 con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, 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 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 mofetilo en combinación con sirolimus (ver además 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 interactuar).

#### 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 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 a micofenolato 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 del 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 mofetilo. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato mofetilo 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 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

mofetilo, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. 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 a 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 en 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 mofetilo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetilo.

#### Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; 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 solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) 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 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 (IBPs)

Se observó una disminución en la exposición del MPA, cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Estos datos respaldan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato mofetilo con IBPs.

#### Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colesteraquina, 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 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 las secciones 4.4 y 5.2). Se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato 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 en la exposición del MPA del 30-50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la 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  $\beta$ -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 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 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 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 mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán 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 trasplante, las tasas de pérdida de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartán como medicación concomitante.

### Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de micofenolato 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) produzca 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 mofetilo. Se deben 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 mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

### Anticonceptivos orales

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

### Rifampicina

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

### Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato 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 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 mofetilo con sevelamer.

### Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la  $C_{max}$  del MPA, el metabolito activo de micofenolato 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 mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) 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 mofetilo (ver además sección 4.4).

### Vacunas de organismos vivos

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

## Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## Posibles interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato 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 mofetilo. 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. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

### Embarazo

Micofenolato 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 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 de un embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 8-10 días después de la primera. Para trasplantes 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 embarazadas.

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 a micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 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 a micofenolato mofetilo).

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

- Microftalmía;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesia del septum pellucidum;
- Agenesia del nervio olfatorio.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (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 madres en 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 disponible 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 micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan 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 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a 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 en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a 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 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 mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6 %), leucopenia (hasta un 45,8 %), infecciones bacterianas (hasta un 39,9 %) y vómitos (hasta un 39,1 %) entre otras. 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 la experiencia poscomercialización 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 estudios que investigan el tratamiento con micofenolato mofetilo en adultos y adolescentes, o a través de la vigilancia poscomercialización**

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardíaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozoarias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>			
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
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo de la 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

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Acidosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hiperglicemia	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
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
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
Temblor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
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

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
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
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Eructos	Poco frecuente	Poco frecuente	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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato dehidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Acné	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			

<b>Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
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 de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Tumores malignos*

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardiaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos 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 mofetilo (2 g o 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. 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 mofetilo.

##### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados a micofenolato 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 mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato 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 a micofenolato 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 pivotaes. 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 abortos espontáneos en pacientes expuestos a micofenolato mofetilo, sobre todo en el primer trimestre, ver sección 4.6.

#### *Trastornos congénitos*

Se han observado malformaciones congénitas en el periodo poscomercialización 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 inmunológico*

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 pivotaes. 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 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 administró 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/m<sup>2</sup>, hasta 1 g/m<sup>2</sup>, 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. A continuación, en la tabla 2 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/m<sup>2</sup>, hasta 1 g/m<sup>2</sup> dos veces al día])**

Reacción adversa	< 6 años (n = 33)	6-11 años (n = 34)	12-18 años (n = 33)
<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>			
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes (48,5 %)	Muy frecuentes (44,1 %)	Muy frecuentes (51,5 %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Leucopenia	Muy frecuentes (30,3 %)	Muy frecuentes (29,4 %)	Muy frecuentes (12,1 %)
Anemia	Muy frecuentes (51,5 %)	Muy frecuentes (32,4 %)	Muy frecuentes (27,3 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes (87,9 %)	Muy frecuentes (67,6 %)	Muy frecuentes (30,3 %)
Vómitos	Muy frecuentes (69,7 %)	Muy frecuentes (44,1 %)	Muy frecuentes (36,4 %)

Según un subconjunto de datos limitados (esto es, 33 de los 100 pacientes) hubo una mayor frecuencia de diarrea grave (frecuente, 9,1 %) y candida 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 acontecimientos respiratorios 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 el caso de efectos no deseados, se debe considerar la reducción temporal o la interrupción de la dosis según se considere clínicamente necesario.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben micofenolato

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En una amplia mayoría de estos casos, o 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 graves aisladas, incluyendo un caso mortal, durante el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión 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 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

Micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH e inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado 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, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

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, micofenolato 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 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 de micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la de micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) de micofenolato 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. Micofenolato 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, cardíaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una  $C_{\text{max}}$  aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

### 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 algunos 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 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 µg/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 transplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (intervalo 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 de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No se dispone de 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 retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo 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 mofetilo.

#### *Insuficiencia hepática*

En voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en estos procesos 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  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  del MPA cercano a la exposición objetiva de  $27,2 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$  fue de  $600 \text{ mg/m}^2$ , y que las dosis calculadas según la superficie corporal estimada redujeron la variabilidad interindividual (coeficiente de variación (CV)) sobre un 10 %. Por tanto, las dosis basadas en superficie corporal se prefieren, en vez de las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 1 y 18 años), tratados dos veces al día con  $600 \text{ mg/m}^2$  hasta  $1 \text{ g/m}^2$  de micofenolato 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 mofetilo dos veces al día, en los periodos pos-trasplante inicial y tardío, según la Tabla 3 a continuación. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad pediátricos fueron similares en los periodos pos-trasplante inicial y tardío.

Para los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante hepático, un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de micofenolato mofetilo oral incluyó 7 pacientes evaluables y en tratamiento concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Se estimó la dosis prevista para alcanzar una exposición de  $58 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$  en el periodo estable pos-trasplante. La media  $\pm$  SD del  $\text{AUC}_{0-12}$  (ajustada a una dosis de  $600 \text{ mg/m}^2$ ) fue de  $47,0 \pm 21,8 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$ , con una  $C_{\text{max}}$  ajustada de  $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$ , con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 0,75 h. Para alcanzar el  $\text{AUC}_{0-12}$  diana de  $58 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$  en el periodo tardío pos-trasplante, habría sido requerida por tanto una dosis en el rango de  $740\text{-}806 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día en la población del estudio.

Una comparación de los valores del AUC del MPA a la dosis normalizada (hasta  $600 \text{ mg/m}^2$ ) 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 trasplantados 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 $\pm$ SD de $C_{\max}$ mg/l <sup>A</sup>	Media ajustada $\pm$ SD (CI) <sup>A</sup> del AUC <sub>0-12 h</sub> ·mg/l
<b>Día 7</b>		
< 6 años (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6-< 12 años (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 años (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) <sup>D</sup>
valor de p <sup>B</sup>	-	-
< 2 años <sup>C</sup> (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
> 18 años (141)		27,2 $\pm$ 11,6
<b>Mes 3</b>		
< 6 años (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6-< 12 años (14) <sup>E</sup>	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 años (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 <sup>F</sup>
valor de p <sup>B</sup>	-	-
< 2 años <sup>C</sup> (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 años (104)		50,3 $\pm$ 23,1
<b>Mes 9</b>		
< 6 años (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6-< 12 años (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 años (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
valor de p <sup>B</sup>	0,004	-
< 2 años <sup>C</sup> (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 años (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC<sub>0-12h</sub> = área bajo la curva de la concentración-tiempo en plasma de las 0 h a las 12 h; IC = intervalo de confianza;  $C_{\max}$  = concentración máxima; MPA = ácido micofenólico; SD = desviación estándar; n = número de pacientes.

A En los grupos de edad pediátricos,  $C_{\max}$  y AUC<sub>0-12h</sub> están ajustadas a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> (95 % de los intervalos de confianza (ICs) para AUC<sub>0-12h</sub> solo en el Día 7); en el grupo de adultos el AUC<sub>0-12h</sub> 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 ( $\geq 65$  años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

#### *Pacientes que toman anticonceptivos orales*

En un estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato 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 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a

0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato mofetilo en la acción de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (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, micofenolato mofetilo no fue tumorigénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes sometidos a trasplante cardiaco 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 micofenolato 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 teratológicos en ratas y conejos, se produjeron resorciones fetales y malformaciones con 6 mg/kg/día en la rata (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y 90 mg/kg/día en el conejo (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 cardiaco (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato 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 trasplantados 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 consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente 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).

#### Evaluación de riesgos ambientales (ERA)

Los estudios de evaluación de riesgos ambientales han demostrado que la sustancia activa (MPA) puede suponer un riesgo para las aguas subterráneas a través de la filtración en bancos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (maíz)

Povidona K-30

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula

*Tapa*

Carmín índigo (E132)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

*Cuerpo*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol e hidróxido potásico.

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PVdC-aluminio transparentes

Tamaños de envases de 100, 300 o 100 x 1 y envases múltiples con 300 (3 envases de 100) cápsulas.

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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/438/001 (100 cápsulas)

EU/1/07/438/002 (300 cápsulas)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 cápsulas)

EU/1/07/438/009 (300 [3 x 100] cápsulas)

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

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2008

Fecha de la última renovación: 19/noviembre/2012

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Myfenax, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 18 años de edad) 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 trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 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 mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, y posteriormente se comenzará con micofenolato mofetilo oral, tan pronto como éste sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

Población pediátrica (de 1 a 18 años de edad)

La información sobre posología pediátrica de esta 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 mofetilo en pacientes pediátricos con trasplante renal, cardíaco y hepático es de 600 mg/m<sup>2</sup> (de superficie corporal) administrada por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de inicio no superior a 2 g o 10 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]).

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/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces al día (dosis máxima total diaria de 3 g, o 15 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]). La dosis de mantenimiento recomendada para pacientes pediátricos con trasplante renal se mantiene en 600 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g o 10 ml de una suspensión oral [1 g/5 ml]).

En aquellos pacientes que no pueden tragar cápsulas ni comprimidos y/o con una superficie corporal menor de 1,25 m<sup>2</sup> se debe administrar el polvo para suspensión oral de micofenolato mofetilo (1 g/5 ml) debido al mayor riesgo de asfixia. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día de cápsulas o comprimidos de micofenolato mofetilo (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor 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 la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

#### 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 o hepático.

##### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 retardo funcional del riñón trasplantado en el posoperatorio (ver sección 5.2). No se dispone de 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 se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

##### *Tratamiento durante episodios de rechazo*

###### *Adultos*

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo de micofenolato mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado 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 mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos 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**

Myfenax no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a este medicamento (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 durante 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 en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Myfenax, 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 ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetilo, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la 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 debida a la reactivación del virus 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 pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente, por tanto los médicos deberán 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 apropiada.

En los pacientes que reciben micofenolato 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 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 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 micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato 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, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen 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 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 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. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato mofetilo si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

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

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato 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 asociado a micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas 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 deshidrogenasa (IMPDH). Por tanto, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) 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 este 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 con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, 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 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 mofetilo en combinación con sirolimus (ver además 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 interactuar).

#### 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 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 a micofenolato 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 del trasplante. Los 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 mofetilo. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato mofetilo 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 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 mofetilo, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. 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 a 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 en 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 mofetilo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetilo.

#### Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; 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 solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) fueron mínimos (aumento 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 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 (IBPs)

Se observó una disminución en la exposición del MPA, cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Estos datos respaldan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato mofetilo con IBPs.

#### Medicamentos que interfieren con la recirculación 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 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 las secciones 4.4 y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato 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 en la exposición del MPA del 30-50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la 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  $\beta$ -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 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 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 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 mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán 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

trasplante, las tasas de pérdida de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartán como medicación concomitante.

### Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de micofenolato 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) produzca 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 mofetilo. Se deben 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 mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

### Anticonceptivos orales

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

### Rifampicina

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

### Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato 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 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 mofetilo con sevelamer.

### Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la  $C_{max}$  del MPA, el metabolito activo de micofenolato 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 mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) 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 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 también sección 4.4).

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.



## Posibles interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato 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 mofetilo. 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, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

### Embarazo

Micofenolato 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 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 de un embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 8-10 días después de la primera. Para trasplantes 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 embarazadas.

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 a micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 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 a micofenolato mofetilo).

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

- Microftalmía;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesia del septum pellucidum;
- Agenesia del nervio olfatorio.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (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 madres en 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 disponible 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 micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan 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 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a 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 en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a 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 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 mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6 %), leucopenia (hasta un 45,8 %), infecciones bacterianas (hasta un 39,9 %) y vómitos (hasta un 39,1 %) entre otras. 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 la experiencia poscomercialización 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 estudios que investigan el tratamiento con micofenolato mofetilo en adultos y adolescentes, o a través de la vigilancia poscomercialización**

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardíaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozoarias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>			
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
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo de la 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

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Acidosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hiperglicemia	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
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
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
Temblor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
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

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato dehidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Acné	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			

<b>Reacciones adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>	<b>Trasplante cardiaco</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
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 de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Tumores malignos*

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardiaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos 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 mofetilo (2 g o 3 g diarios) juntos con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. 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 mofetilo.

##### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados a micofenolato 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 mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato 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 a micofenolato 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 abortos espontáneos en pacientes expuestos a micofenolato mofetilo, sobre todo en el primer trimestre, ver sección 4.6.

#### *Trastornos congénitos*

Se han observado malformaciones congénitas en el periodo poscomercialización 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 inmunológico*

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 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 administró 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/m<sup>2</sup>, hasta 1 g/m<sup>2</sup>, 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. A continuación, en la tabla 2 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/m<sup>2</sup>, hasta 1 g/m<sup>2</sup> dos veces al día])**

Reacción adversa	< 6 años (n = 33)	6-11 años (n = 34)	12-18 años (n = 33)
<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>			
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes (48,5 %)	Muy frecuentes (44,1 %)	Muy frecuentes (51,5 %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Leucopenia	Muy frecuentes (30,3 %)	Muy frecuentes (29,4 %)	Muy frecuentes (12,1 %)
Anemia	Muy frecuentes (51,5 %)	Muy frecuentes (32,4 %)	Muy frecuentes (27,3 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes (87,9 %)	Muy frecuentes (67,6 %)	Muy frecuentes (30,3 %)
Vómitos	Muy frecuentes (69,7 %)	Muy frecuentes (44,1 %)	Muy frecuentes (36,4 %)

Según un subconjunto de datos limitados (esto es, 33 de los 100 pacientes) hubo una mayor frecuencia de diarrea grave (frecuente, 9,1 %), y candida 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 acontecimientos respiratorios 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 el caso de efectos no deseados, se debe considerar la reducción temporal o la interrupción de la dosis según se considere clínicamente necesario.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben



micofenolato 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. 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 graves aisladas incluyendo un caso mortal durante el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión 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 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

Micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH e inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado 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, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

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, micofenolato 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 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 de micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la de micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) de micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{\max}$  del MPA en presencia de alimentos. Micofenolato 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 coadministración 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, cardíaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una  $C_{\max}$  aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

### 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 algunos 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 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 µg/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 (intervalo 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 de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No se dispone de 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 retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC<sub>0-12h</sub> del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del AUC<sub>0-12h</sub> del MPAG fue 2–3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo 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 mofetilo.

#### *Insuficiencia hepática*

En voluntarios con cirrosis alcohólica los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en estos procesos 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<sub>0-12h</sub> del MPA cercano a la exposición objetiva de 27,2 h·mg/l fue de 600 mg/m<sup>2</sup>, y que las dosis calculadas según la superficie corporal estimada redujeron la variabilidad interindividual (coeficiente de variación (CV)) sobre un 10 %. Por tanto, las dosis basadas en superficie corporal se prefieren, en vez de las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 1 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> hasta 1 g/m<sup>2</sup> de micofenolato 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 mofetilo dos veces al día, en los periodos pos-trasplante inicial y tardío, según la Tabla 3 a continuación. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad pediátricos fueron similares en los periodos pos-trasplante inicial y tardío.

Para los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante hepático, un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de micofenolato mofetilo oral incluyó 7 pacientes evaluables y 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  $\pm$  SD del AUC<sub>0-12</sub> (ajustada a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>) fue de  $47,0 \pm 21,8$  h·mg/l, con una C<sub>max</sub> ajustada de  $14,5 \pm 4,21$  mg/l, con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 0,75 h. Para alcanzar el AUC<sub>0-12</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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 trasplantados 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 $\pm$ SD de $C_{\max}$ mg/l <sup>A</sup>	Media ajustada $\pm$ SD (CI) <sup>A</sup> del AUC <sub>0-12 h</sub> ·mg/l
<b>Día 7</b>		
< 6 años (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6-< 12 años (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 años (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) <sup>D</sup>
valor de p <sup>B</sup>	-	-
< 2 años <sup>C</sup> (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
> 18 años (141)		27,2 $\pm$ 11,6
<b>Mes 3</b>		
< 6 años (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6-< 12 años (14) <sup>E</sup>	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 años (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 <sup>F</sup>
valor de p <sup>B</sup>	-	-
< 2 años <sup>C</sup> (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 años (104)		50,3 $\pm$ 23,1
<b>Mes 9</b>		
< 6 años (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6-< 12 años (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 años (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
valor de p <sup>B</sup>	0,004	-
< 2 años <sup>C</sup> (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 años (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC<sub>0-12h</sub> = área bajo la curva de la concentración-tiempo en plasma de las 0 h a las 12 h; IC = intervalo de confianza;  $C_{\max}$  = concentración máxima; MPA = ácido micofenólico; SD = desviación estándar; n = número de pacientes.

A En los grupos de edad pediátricos,  $C_{\max}$  y AUC<sub>0-12h</sub> están ajustadas a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> (95 % de los intervalos de confianza (ICs) para AUC<sub>0-12h</sub> solo en el Día 7); en el grupo de adultos el AUC<sub>0-12h</sub> 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 pacientes de mayor edad ( $\geq 65$  años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

#### *Pacientes que toman anticonceptivos orales*

En un estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato 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 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato mofetilo en la acción de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de hormona luteinizante (LH),

hormona folículo estimulante (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, micofenolato mofetilo no fue tumorigénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2-3 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{máx}}$ ) 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 micofenolato 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 teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorpciones fetales y malformaciones con 6 mg/kg/día en la rata (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y 90 mg/kg/día en el conejo (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 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 trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. 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 consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente 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).

#### Evaluación de riesgos ambientales (ERA)

Los estudios de evaluación de riesgos ambientales han demostrado que la sustancia activa (MPA) puede suponer un riesgo para las aguas subterráneas a través de la filtración en bancos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Povidona K-30  
Estearato de magnesio  
Croscarmelosa sódica

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromellosa (HPMC 2910)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (PEG 400)

Talco  
Laca aluminio índigo carmín (E 132)  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blisters de PVC/PVdC-aluminio transparentes

Tamaños de envases de 50, 100, 150, 50 x 1 o 100 x 1 y envases múltiples con 150 (3 envases de 50) comprimidos.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

# **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/438/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/438/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/438/005 (50 x 1 comprimidos)  
EU/1/07/438/007 (100 comprimidos)  
EU/1/07/438/008 (100 x 1 comprimidos)  
EU/1/07/438/010 (150 [3 x 50] comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2008  
Fecha de la última renovación: 19/noviembre/2012

# **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H- 4042  
Hungria

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.  
Mogilska 80 Str.  
31-546 Krakow  
Polonia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato del programa educativo y un cuestionario de seguimiento de embarazo, incluyendo el medio de comunicación, la modalidad de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educativo tiene como objetivo asegurar que los profesionales sanitarios y los pacientes sean conscientes de la teratogenicidad y la mutagenicidad, la necesidad de pruebas de embarazo antes

de empezar el tratamiento con Myfenax, las medidas anticonceptivas requeridas tanto para pacientes masculinos como femeninos y qué hacer en caso de embarazo durante el tratamiento con Myfenax.

El TAC debe asegurar que, en cada Estado Miembro (EM) donde Myfenax esté comercializado, a todos los profesionales sanitarios y pacientes que sean susceptibles de prescribir, dispensar o usar Myfenax se les proporcione el siguiente paquete educacional:

- Materiales educativos para el médico
- Paquete de información para el paciente

El material educativo a los profesionales sanitarios debe contener:

- La Ficha Técnica
- Guía para el profesional sanitario

El paquete de información para el paciente debe contener:

- El prospecto
- Guía para los pacientes

Los materiales educativos se deben implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento y deben contener los siguientes elementos clave:

Se deben proporcionar guías separadas para profesionales sanitarios y para pacientes. Para pacientes, el texto debe ser separado adecuadamente para hombres y mujeres. Estas guías deben cubrir las siguientes áreas:

- Una introducción en cada guía informará al lector que el propósito de la guía es explicarle que se debe evitar una exposición fetal y como minimizar el riesgo de malformaciones congénitas y abortos espontáneos asociados a micofenolato mofetilo. Explicará que aunque esta guía es muy importante no proporciona toda la información sobre micofenolato mofetilo y que se debe leer detenidamente la Ficha Técnica (para profesionales sanitarios) y el prospecto (pacientes) que se proporcionan con el medicamento.
- Antecedentes sobre la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo en humanos. Esta sección proporcionará antecedentes importantes relativos a la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo. Proporcionará detalles sobre la naturaleza y la magnitud del riesgo en línea con la información proporcionada en la Ficha Técnica. La información proporcionada en esta sección facilitará un conocimiento correcto del riesgo y explicará la justificación de las siguientes medidas de prevención de embarazo. Las guías también deben mencionar que los pacientes no deben dar este medicamento a cualquier otra persona.
- Asesoramiento de los pacientes: esta sección enfatizará la importancia de un diálogo riguroso, informativo y permanente entre el paciente y el profesional sanitario sobre los riesgos de embarazo asociados con micofenolato mofetilo y las estrategias de minimización relevantes incluyendo las opciones de tratamiento alternativas si corresponde. Se remarcará la necesidad de planificar un embarazo.
- La necesidad de evitar una exposición fetal: Necesidades de anticonceptivos para pacientes con capacidad reproductiva antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo. Se explicarán las necesidades de anticonceptivos en varones sexualmente activos (incluidos aquellos sometidos a una vasectomía) y para pacientes mujeres en edad fértil. La necesidad de anticonceptivos antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo, incluyendo los detalles del tiempo durante el cual la anticoncepción se debe continuar después de finalizar el tratamiento será claramente expresada.

Además, el texto relativo a las mujeres debe explicar los requerimientos de pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con micofenolato mofetilo; incluyendo el consejo de dos pruebas de embarazo negativas antes de empezar el tratamiento y la importancia del momento adecuado para la realización de estas pruebas. Se explicará también la necesidad de pruebas de embarazo posteriores durante el

tratamiento.

Aconsejar que los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos las seis semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Además, los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o los 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato.

Medidas de acción si se sospecha o se produce un embarazo durante el tratamiento o poco después de haber sido tratada con micofenolato mofetilo. Se debe informar a las pacientes que no deben dejar de tomar micofenolato mofetilo pero deben consultar a su médico inmediatamente. Se explicará que la línea de acción adecuada, basada en una evaluación del beneficio-riesgo individual, se determinará caso a caso mediante una discusión entre el médico y la paciente.

Además, se debe acordar con las autoridades nacionales competentes un cuestionario de seguimiento de embarazo que incluya detalles de exposición durante el embarazo incluido el calendario y la dosis; duración del tratamiento, antes y durante el embarazo; medicamentos concomitantes; riesgos teratogénicos conocidos y detalles completos de malformaciones congénitas. Éste se debe implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

<b>INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR</b> <b>EMBALAJE EXTERIOR</b>
---

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG  
micofenolato mofetilo

<b>2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b>
----------------------------------

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

<b>3. LISTA DE EXCIPIENTES</b>
--------------------------------

<b>4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE</b>
---

100 cápsulas  
300 cápsulas  
100 x 1 cápsulas

<b>5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b>
--

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

<b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b>
---

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

<b>7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO</b>
--

Las cápsulas de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No abrir o triturar las cápsulas y respirar el polvo del interior de las cápsulas o permitir el contacto con la piel.

<b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b>
--

<b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

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

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/438/001 (100 cápsulas)  
EU/1/07/438/002 (300 cápsulas)  
EU/1/07/438/006 (100 x 1 cápsulas)

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Myfenax 250 mg cápsulas

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO EL RECUADRO AZUL)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG  
micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 300 (3 envases de 100) cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Las cápsulas de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No abrir o triturar las cápsulas y respirar el polvo del interior de las cápsulas o permitir el contacto con la piel.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/438/009 300 cápsulas (3 envases de 100)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Myfenax 250 mg cápsulas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN RECUADRO AZUL)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG  
micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas  
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Las cápsulas de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No abrir o triturar las cápsulas y respirar el polvo del interior de las cápsulas o permitir el contacto con la piel.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

<b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

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

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/438/009

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Myfenax 250 mg cápsulas

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>LÁMINA DEL BLISTER</b>
---------------------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG  
micofenolato mofetilo

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Teva B.V.

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 comprimidos  
100 comprimidos  
150 comprimidos  
50 x 1 comprimidos  
100 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Los comprimidos recubiertos de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No triturar los comprimidos.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/438/003 (50 comprimidos)  
EU/1/07/438/004 (150 comprimidos)  
EU/1/07/438/005 (50 x 1 comprimidos)  
EU/1/07/438/007 (100 comprimidos)  
EU/1/07/438/008 (100 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO EL RECUADRO AZUL)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 150 (3 envases de 50) comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Los comprimidos recubiertos de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No triturar los comprimidos.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

<b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

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.

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/438/010 150 comprimidos (3 envases de 50)

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN RECUADRO AZUL)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 comprimidos  
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Los comprimidos recubiertos de Myfenax deben manipularse con cuidado.  
No triturar los comprimidos.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

<b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

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.

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/07/438/010

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>LÁMINA DEL BLISTER</b>
---------------------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película  
EFG  
micofenolato mofetilo

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Teva B.V.

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Myfenax 250 mg cápsulas duras EFG** micofenolato mofetilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Myfenax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myfenax
3. Cómo tomar Myfenax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myfenax
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Myfenax y para qué se utiliza**

Myfenax es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.

El principio activo de este medicamento es micofenolato mofetilo.

Myfenax se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado en adultos y niños. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir ciclosporina y corticosteroides).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myfenax**

##### **ADVERTENCIA**

Micofenolato causa malformaciones congénitas y abortos espontáneos. Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico.

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Anticoncepción, embarazo y lactancia”.

##### **No tome Myfenax,**

- si es alérgico a micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver “Anticoncepción, embarazo y lactancia”),
- si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Myfenax.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con Myfenax:

- si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes
- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, ej. úlceras de estómago.
- si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando Myfenax.
- si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Myfenax reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Myfenax y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Myfenax y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

### **Niños y adolescentes**

Los niños, especialmente aquellos menores de 6 años de edad, son más propensos que los adultos a tener algunas reacciones adversas, incluyendo diarrea, vómitos, infecciones, menos glóbulos rojos y menos glóbulos blancos en la sangre, y posibilidad de linfoma o cáncer de la piel.

Las cápsulas solo son apropiadas para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico.

Si no está seguro de algo sobre el tratamiento de su hijo, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

### **Otros medicamentos y Myfenax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Myfenax:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga:
  - azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante),
  - colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico),
  - antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión),
  - quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato)
  - antibióticos (usados para tratar infecciones bacterianas),
  - isavuconazol (usado para tratar infecciones fúngicas),
  - telmisartán (usado para tratar presión arterial alta)
  - o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

## **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

### **Anticoncepción en mujeres que toman Myfenax**

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

- Antes de empezar a tomar Myfenax
- Durante el tratamiento con Myfenax
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Myfenax

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. Se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos ya que esto reducirá el riesgo de embarazo no intencionado. **Consulte con su médico lo antes posible si cree que su método anticonceptivo puede no haber sido efectivo o si ha olvidado tomar la píldora anticonceptiva.**

No puede quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es pos-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido, confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

### **Anticoncepción en hombres que toman Myfenax**

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Myfenax.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y los tratamientos alternativos.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

- Tiene intención de quedarse embarazada.
- Tiene alguna falta o cree que puede haber tenido una falta en su período menstrual o tiene un sangrado menstrual inusual o sospecha que puede estar embarazada.
- Ha tenido relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos eficaces.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo, siga tomando Myfenax hasta que vea a su médico.

### *Embarazo*

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50 %) y daños graves en el bebé no nacido (23-27 %). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida [donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente]). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de

embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

#### *Lactancia*

No tome Myfenax si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Myfenax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Si se siente somnoliento, adormecido o confundido, hable con su médico o enfermera y no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

#### **Myfenax contiene sodio**

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

### **3. Cómo tomar Myfenax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Myfenax es la siguiente:

#### **Trasplante de riñón**

##### Adultos

La primera dosis se debe administrar en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 8 cápsulas (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 4 cápsulas por la mañana y otras 4 cápsulas por la noche.

##### Niños

Las cápsulas solo son apropiadas para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.

El médico de su hijo decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día. La dosis de mantenimiento recomendada se mantiene en 600 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g). Se debe individualizar la dosis según la evaluación clínica del médico.

#### **Trasplante de corazón**

##### Adultos

La primera dosis se debe administrar en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

##### Niños

Las cápsulas solo son apropiadas para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.



El médico de su hijo decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día. Se debe individualizar la dosis según la evaluación clínica del médico. Si es bien tolerada, la dosis se puede incrementar a 900 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día si es necesario (dosis máxima total diaria de 3 g).

## **Trasplante de hígado**

### Adultos

La primera dosis de Myfenax oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

### Niños

Las cápsulas solo son apropiadas para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.

El médico de su hijo decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día. Se debe individualizar la dosis basándose en evaluación clínica del médico. Si es bien tolerada, la dosis se puede incrementar a 900 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día si es necesario (dosis máxima total diaria de 3 g).

## **Forma de uso y vía de administración**

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No las rompa ni las triture y no tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto. Evite el contacto con el polvo que se derrame de las cápsulas dañadas. Si se rompe o abre accidentalmente una cápsula, lávese la piel con agua y jabón. Si le entra polvo en los ojos o en la boca, enjuáguelos abundantemente con mucha agua corriente.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

### **Si toma más Myfenax del que debe**

Es importante no tomar demasiadas cápsulas. Si toma más cápsulas de las que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguna, contacte con su médico o con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

### **Si olvidó tomar Myfenax**

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Myfenax**

No deje de tomar Myfenax aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Myfenax puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Consulte a un médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves; puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- tiene un signo de infección, como fiebre o dolor de garganta.
- tiene un hematoma o sangrado inesperado.
- tiene una erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, con dificultad para respirar; puede estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento (como anafilaxia, angioedema).
- tiene deposiciones negras o sanguinolentas o vomita sangre o partículas oscuras parecidas a café molido. Pueden ser signos de una hemorragia en el estómago o los intestinos.

La frecuencia de ciertos efectos adversos depende del órgano trasplantado, es decir, algunos efectos adversos pueden ocurrir más o menos a menudo dependiendo de si este medicamento se está tomando para evitar que su cuerpo rechace un corazón trasplantado o un riñón trasplantado. En aras de la claridad, cada efecto adverso se enumera siempre clasificado según su frecuencia más alta.

### **Otros efectos adversos**

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- infecciones bacterianas, virales y/o fúngicas
- infección grave que puede afectar a todo el cuerpo
- disminución del número de glóbulos blancos, plaquetas o glóbulos rojos, que puede resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, dificultad al respirar y debilidad
- hemorragia debajo de la piel
- aumento del número de glóbulos blancos
- exceso de ácido en el cuerpo
- nivel alto de colesterol y/o lípidos en la sangre
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel alto de potasio en la sangre, nivel bajo de potasio, magnesio, calcio y/o fosfato en la sangre
- nivel alto de ácido úrico en la sangre, gota
- sensación de inquietud, anomalías del pensamiento, de la percepción y de los niveles de conciencia, depresión, sensación de ansiedad, dificultad para dormir
- aumento de la tensión de los músculos, espasmos, somnolencia, sensación de mareo, dolor de cabeza, hormigueo, pinchazos o entumecimiento
- latido cardíaco más rápido,
- presión sanguínea baja/alta, dilatación de los vasos sanguíneos
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad respiratoria, tos
- vientre hinchado
- vómitos, dolor de estómago, diarrea, náuseas
- estreñimiento, indigestión, gases (flatulencia)
- pérdida de apetito
- cambios en diferentes parámetros analíticos
- inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos
- crecimiento de la piel, erupción cutánea, acné
- debilidad muscular
- dolor articular
- problemas renales
- sangre en la orina
- fiebre, sensación de frío, dolor, sensación de lasitud y debilidad
- retención de líquidos en el cuerpo
- parte de un órgano interno o tejido que sobresale a través de un punto débil en los músculos

- abdominales
- dolor muscular, del cuello y la espalda

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- cáncer de piel, crecimiento de la piel no canceroso
- crecimiento anormal y excesivo de un tejido
- disminución del número de todas las células sanguíneas
- aumento de tamaño benigno de los ganglios linfáticos, cambios inflamatorios de la piel (pseudolinfoma)
- pérdida de peso
- pensamiento anormal
- convulsiones
- alteración del sentido del gusto
- coágulo de sangre que se forma dentro de una vena
- inflamación del tejido que reviste la pared interna del abdomen y recubre la mayoría de los órganos abdominales
- obstrucción intestinal
- inflamación del colon que causa dolor abdominal o diarrea (a veces causada por citomegalovirus), úlcera de la boca y/o de estómago y/o de duodeno, inflamación del estómago, del esófago y/o de la boca y los labios
- eructación
- caída del cabello
- malestar general
- sobrecrecimiento del tejido de las encías
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen y en la espalda

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- infecciones por protozoos
- crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- producción insuficiente de glóbulos rojos
- enfermedades graves de la médula ósea
- acumulación de líquido linfático en el cuerpo
- dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón). Consulte a su médico si desarrolla tos persistente o dificultad al respirar.
- disminución de la cantidad de anticuerpos en la sangre
- reducción intensa del número de ciertos glóbulos blancos (los síntomas posibles son fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes) (agranulocitosis)

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*

- alteraciones de la pared interna del intestino delgado (atrofia vellosa intestinal)
- inflamación grave de la membrana que recubre el cerebro y la médula espinal
- inflamación grave del corazón y sus válvulas
- infecciones bacterianas que suelen causar un trastorno pulmonar grave (tuberculosis, infección micobacteriana atípica)
- enfermedad grave de los riñones (nefropatía asociada al virus BK)
- enfermedad grave del sistema nervioso central (leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC)
- disminución del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia)
- cambio en la forma de ciertos glóbulos blancos

### **Reacciones adversas adicionales en niños y adolescentes**

Los niños, especialmente aquellos menores de 6 años de edad, son más propensos que los adultos a

tener algunas reacciones adversas, incluyendo diarrea, vómitos, infecciones, menos glóbulos rojos y menos glóbulos blancos en la sangre, y posibilidad de linfoma o cáncer de la piel.

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Myfenax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el estuche después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Myfenax:**

- El principio activo es micofenolato mofetilo.  
Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

- Los demás componentes son:

#### Contenido de la cápsula

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona K-30

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula

##### *Tapa*

Carmín índigo (E 132)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

##### *Cuerpo*

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido potásico.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cápsulas duras

Cuerpo: color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra  
Tapa: azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra.

Myfenax 250 mg cápsulas duras se encuentra disponible en envases blister de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 100, 300 o 100 x 1 cápsulas y en envases múltiples con 300 (3 envases de 100) cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

#### **Responsables de la fabricación**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Hungría

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.  
Mogilska 80 Str.  
31-546 Krakow  
Polonia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

#### **Malta**

TEVA HELLAS A.E.  
il-Greċja  
Tel: +30 2118805000

**Deutschland**  
TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG** micofenolato mofetilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Myfenax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myfenax
3. Cómo tomar Myfenax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myfenax
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Myfenax y para qué se utiliza**

Myfenax es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.

El principio activo de este medicamento es micofenolato mofetilo.

Myfenax se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado en adultos y niños. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir ciclosporina y corticosteroides).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myfenax**

##### **ADVERTENCIA**

Micofenolato causa malformaciones congénitas y abortos espontáneos. Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico.

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Anticoncepción, embarazo y lactancia”.

##### **No tome Myfenax,**

- si es alérgico a micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos,
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver “Anticoncepción, embarazo y lactancia”).

- si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Myfenax.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con Myfenax:

- si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes.
- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, ej. úlceras de estómago.
- si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando Myfenax.
- si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Myfenax reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) llevando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con un factor de protección alto.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Myfenax y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Myfenax y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

### **Niños y adolescentes**

Los niños, especialmente aquellos menores de 6 años de edad, son más propensos que los adultos a tener algunas reacciones adversas, incluyendo diarrea, vómitos, infecciones, menos glóbulos rojos y menos glóbulos blancos en la sangre, y posibilidad de linfoma o cáncer de la piel.

Los comprimidos solo son apropiados para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico.

Si no está seguro sobre algo relacionado con el tratamiento de su hijo, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

### **Otros medicamentos y Myfenax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Myfenax:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga:
  - azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante),
  - colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre),
  - rifampicina (antibiótico),
  - antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión),
  - quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato)
  - antibióticos (usados para tratar infecciones bacterianas),
  - isavuconazol (usado para tratar infecciones fúngicas),
  - telmisartán (usado para tratar presión arterial alta)
  - o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la



más adecuada para usted.

## **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

### **Anticoncepción en mujeres que toman Myfenax**

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

- Antes de empezar a tomar Myfenax
- Durante el tratamiento con Myfenax
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Myfenax

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. Se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos ya que esto reducirá el riesgo de embarazo no intencionado. **Consulte con su médico lo antes posible si cree que su método anticonceptivo puede no haber sido efectivo o si ha olvidado tomar la píldora anticonceptiva..**

No puede quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es pos-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

### **Anticoncepción en hombres que toman Myfenax**

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Myfenax.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos y los tratamientos alternativos.

## **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

- Tiene intención de quedarse embarazada.
- Tiene alguna falta o cree que puede haber tenido una falta en su período menstrual o tiene un sangrado menstrual inusual o sospecha que puede estar embarazada.
- Ha tenido relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos eficaces.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo, siga tomando Myfenax hasta que vea a su médico.

### *Embarazo*

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50 %) y daños graves en el bebé no nacido (23-27 %). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida, donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de

embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

#### *Lactancia*

No tome Myfenax si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Myfenax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Si se siente somnoliento, adormecido o confundido, hable con su médico o enfermera y no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

#### **Myfenax contiene sodio**

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

### **3. Cómo tomar Myfenax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Myfenax es la siguiente:

#### **Trasplante de riñón**

##### Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 4 comprimidos (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 comprimidos por la noche.

##### Niños

Los comprimidos solo son apropiados para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.

El médico de su hijo decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g). Se debe individualizar la dosis basándose en evaluación clínica del médico.

#### **Trasplante de corazón**

##### Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

##### Niños

Los comprimidos solo son apropiados para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.

El médico de su hijo decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día. Se debe individualizar la dosis basándose en evaluación clínica del médico. Si es bien tolerada, la dosis se puede incrementar a una dosis de 900 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día si es necesario (dosis máxima total diaria de 3 g).

## **Trasplante de hígado**

### Adultos:

La primera dosis de Myfenax oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

### Niños

Los comprimidos solo son apropiados para niños que pueden tragar medicación sólida sin riesgo de asfixia. Por tanto, el medicamento solo se debe dar según la prescripción del médico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomarlo.

La dosis varía en función de la talla del niño.

El médico de su hijo decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m<sup>2</sup>”). La dosis de inicio recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día. Se debe individualizar la dosis basándose en evaluación clínica del médico. Si es bien tolerada, la dosis se puede incrementar a 900 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día si es necesario (dosis máxima total diaria de 3 g).

## **Forma de uso y vía de administración**

Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No los rompa ni los triture.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

## **Si toma más Myfenax del que debe**

Es importante no tomar demasiados comprimidos. Si toma más comprimidos de los que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguno, contacte con su médico o con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

## **Si olvidó tomar Myfenax**

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Myfenax:**

No deje de tomar Myfenax aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Myfenax puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Consulte a un médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves; puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- tiene un signo de infección, como fiebre o dolor de garganta.
- tiene un hematoma o sangrado inesperado.
- tiene una erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, con dificultad para respirar; puede estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento (como anafilaxia, angioedema).
- tiene deposiciones negras o sanguinolentas o vomita sangre o partículas oscuras parecidas a café molido. Pueden ser signos de una hemorragia en el estómago o los intestinos.

La frecuencia de ciertos efectos adversos depende del órgano trasplantado, es decir, algunos efectos adversos pueden ocurrir más o menos a menudo dependiendo de si este medicamento se está tomando para evitar que su cuerpo rechace un corazón trasplantado o un riñón trasplantado. En aras de la claridad, cada efecto adverso se enumera siempre clasificado según su frecuencia más alta.

**Otros efectos adversos**

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- infecciones bacterianas, virales y/o fúngicas
- infección grave que puede afectar a todo el cuerpo
- disminución del número de glóbulos blancos, plaquetas o glóbulos rojos, que puede resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, dificultad al respirar y debilidad
- hemorragia debajo de la piel
- aumento del número de glóbulos blancos
- exceso de ácido en el cuerpo
- nivel alto de colesterol y/o lípidos en la sangre
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel alto de potasio en la sangre, nivel bajo de potasio, magnesio, calcio y/o fosfato en la sangre
- nivel alto de ácido úrico en la sangre, gota
- sensación de inquietud, anomalías del pensamiento, de la percepción y de los niveles de conciencia, depresión, sensación de ansiedad, dificultad para dormir
- aumento de la tensión de los músculos, espasmos, somnolencia, sensación de mareo, dolor de cabeza, hormigueo, pinchazos o entumecimiento
- latido cardíaco más rápido,
- presión sanguínea baja/alta, dilatación de los vasos sanguíneos
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad respiratoria, tos
- vientre hinchado
- vómitos, dolor de estómago, diarrea, náuseas
- estreñimiento, indigestión, gases (flatulencia)
- pérdida de apetito
- cambios en diferentes parámetros analíticos
- inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos
- crecimiento de la piel, erupción cutánea, acné
- debilidad muscular
- dolor articular
- problemas renales
- sangre en la orina
- fiebre, sensación de frío, dolor, sensación de lasitud y debilidad
- retención de líquidos en el cuerpo
- parte de un órgano interno o tejido que sobresale a través de un punto débil en los músculos abdominales
- dolor muscular, del cuello y la espalda

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- cáncer de piel, crecimiento de la piel no canceroso
- crecimiento anormal y excesivo de un tejido
- disminución del número de todas las células sanguíneas
- aumento de tamaño benigno de los ganglios linfáticos, cambios inflamatorios de la piel (pseudolinfoma)
- pérdida de peso
- pensamiento anormal
- convulsiones
- alteración del sentido del gusto
- coágulo de sangre que se forma dentro de una vena
- inflamación del tejido que reviste la pared interna del abdomen y recubre la mayoría de los órganos abdominales
- obstrucción intestinal
- inflamación del colon que causa dolor abdominal o diarrea (a veces causada por citomegalovirus), úlcera de la boca y/o de estómago y/o de duodeno, inflamación del estómago, del esófago y/o de la boca y los labios
- eructación
- caída del cabello
- malestar general
- sobrecrecimiento del tejido de las encías
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen y en la espalda

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- infecciones por protozoos
- crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- producción insuficiente de glóbulos rojos
- enfermedades graves de la médula ósea
- acumulación de líquido linfático en el cuerpo
- dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón). Consulte a su médico si desarrolla tos persistente o dificultad al respirar.
- disminución de la cantidad de anticuerpos en la sangre
- reducción intensa del número de ciertos glóbulos blancos (los síntomas posibles son fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes) (agranulocitosis)

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*

- alteraciones de la pared interna del intestino delgado (atrofia vellosa intestinal)
- inflamación grave de la membrana que recubre el cerebro y la médula espinal
- inflamación grave del corazón y sus válvulas
- infecciones bacterianas que suelen causar un trastorno pulmonar grave (tuberculosis, infección micobacteriana atípica)
- enfermedad grave de los riñones (nefropatía asociada al virus BK)
- enfermedad grave del sistema nervioso central (leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC)
- disminución del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia)
- cambio en la forma de ciertos glóbulos blancos

### **Reacciones adversas adicionales en niños y adolescentes**

Los niños, especialmente aquellos menores de 6 años de edad, son más propensos que los adultos a tener algunas reacciones adversas, incluyendo diarrea, vómitos, infecciones, menos glóbulos rojos y menos glóbulos blancos en la sangre, y posibilidad de linfoma o cáncer de la piel.

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Myfenax**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el estuche después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Myfenax:**

- El principio activo es micofenolato mofetilo 500 mg.  
Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:  
Núcleo del comprimido  
Celulosa microcristalina  
Povidona K-30  
Estearato de magnesio  
Croscarmelosa sódica  
Recubrimiento del comprimido  
Hipromelosa (HPMC 2910)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol (PEG 400)  
Talco  
Laca de aluminio carmín índigo (E 132)  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película, púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

Myfenax 500 mg comprimidos recubiertos con película se encuentra disponible en envases blíster de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 50, 100, 150, 50 x 1 o 100 x 1 comprimidos y en envases múltiples con 150 (3 envases de 50) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

**Titular de la autorización de comercialización:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

**Responsables de la fabricación**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Hungria

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.  
Mogilska 80 Str.  
31-546 Krakow  
Polonia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Malta**

TEVA HELLAS A.E.  
il-Greċja  
Tel: +30 2118805000

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.