

## **ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 250 mg cápsulas duras

## **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**

Cápsulas duras (cápsulas)

Oblongas, de color azul/marrón, con la inscripción "CellCept 250" en la tapa de la cápsula y "Roche" en el cuerpo de la cápsula.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CellCept, 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 total = 2 g).

##### *Trasplante cardíaco*

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

##### *Trasplante hepático*

Se debe administrar micofenolato 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 suspensión oral).

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 suspensión oral). 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 suspensión oral).

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 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 mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

### Uso en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 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 retraso funcional del riñón trasplantado en el posoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Insuficiencia hepática grave*

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

#### *Tratamiento durante episodios de rechazo*

##### *Adultos*

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo 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**

- No se debe administrar el tratamiento 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 en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

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

#### Neoplasias

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, 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 puede dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente, por tanto los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19, y se debe considerar una actuación clínica 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. Se debería 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 mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

Micofenolato es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, 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 también sección 4.5).

### Monitorización farmacoterapéutica

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

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; 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 MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato 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 un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos se pueden extrapolar a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato mofetilo se administra

con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

#### 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 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 del 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) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato 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% ( $AUC_{0-12h}$ ). Por lo tanto, 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) 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 solo en adultos.

#### Posibles interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en monos 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 asesoradas 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 al 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 al micofenolato mofetilo).

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

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

### Lactancia

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

### Hombres

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

**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 cardiaco</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>			

<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
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
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 cardíacos</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

<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
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>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>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 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>			
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

##### Neoplasias malignas

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

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardiaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

##### Infecciones

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

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

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al 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 al 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 aborto espontáneo 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 pos-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos del sistema inmune

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo 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.] )**

<b>Reacción adversa</b>	<b>&lt;6 años (n=33)</b>	<b>6-11 años (n=34)</b>	<b>12-18 años (n=33)</b>
<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 pos-comercialización. 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 sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debe 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-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN.

El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

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

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras la administración oral, 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 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  $C_{\max}$  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 alguno de los efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

## Eliminación

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

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG ( $> 100$  microgramo/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la recirculación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina, reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9). La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida a micofenolato cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (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 existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

### Retraso de la función renal del injerto

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

### Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en 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  $AUC_{0-12h}$  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  $AUC_{0-12}$  (ajustada a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>) fue de 47.0 $\pm$ 21.8 h·mg/l, con una  $C_{max}$  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  $AUC_{0-12}$  diana de 58 h·mg/l en el periodo tardío pos-trasplante, habría sido requerida por tanto una dosis en el rango de 740-806 mg/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 (IC) <sup>A</sup> del AUC <sub>0-12</sub> h·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-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<sub>max</sub>=concentración máxima; MPA=ácido micofenólico; SD=desviación estándar; n = número de pacientes.

<sup>A</sup> En los grupos de edad pediátricos, C<sub>max</sub> 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.

<sup>B</sup> 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).

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

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Los datos para un paciente no están disponibles por un error de muestreo.

<sup>F</sup> 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 ensayo realizado en 18 mujeres (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 sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio

afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, micofenolato mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2- 3 veces la exposición sistémica (AUC 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 de teratogenia en ratas y conejos se produjeron resorpciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/ día (incluyendo anoftalmia, agnathia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfóide 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 que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos, que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

#### 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

#### Cápsulas de CellCept

almidón de maíz pregelatinizado  
croscarmelosa sódica  
povidona (K-90)  
estearato de magnesio

#### Envoltura de la cápsula

gelatina  
índigo carmín (E132)  
óxido de hierro amarillo (E172)  
óxido de hierro rojo (E172)  
dióxido de titanio (E171)

óxido de hierro negro (E172)  
hidróxido de potasio  
goma laca.

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Tiras de blíster de PVC/aluminio

CellCept 250 mg cápsulas:	1 estuche contiene 100 cápsulas (en blísteres de 10 unidades)
	1 estuche contiene 300 cápsulas (en blísteres de 10 unidades)
	El envase múltiple contiene 300 cápsulas (3 envases de 100)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). 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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/001 CellCept	(100 cápsulas)
EU/1/96/005/003 CellCept	(300 cápsulas)
EU/1/96/005/007 CellCept	(envase múltiple con 300 (3x100) cápsulas)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 13 de marzo de 2006



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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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

Cada vial contiene 500 mg de micofenolato mofetilo (clorhidrato).

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo de blanco a blanquecino.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos sometidos a trasplante alogénico renal o hepático.

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

**ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN INTRAVENOSA DE CELLCEPT NO DEBE SER ADMINISTRADA MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLUS.**

#### Posología

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión es una forma farmacéutica alternativa a las formas orales de CellCept (cápsulas, comprimidos y polvo para suspensión oral) que puede ser administrada durante 14 días. La dosis de inicio de CellCept (micofenolato mofetilo) 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe administrarse, dentro de las 24 horas siguientes al trasplante.

Adultos

#### Trasplante renal

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo para perfusión en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

#### Trasplante hepático

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo para su perfusión en pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 2 g). Se debe continuar la administración de micofenolato mofetilo intravenoso durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de micofenolato mofetilo oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 3 g).

## Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de micofenolato mofetilo para perfusión en pacientes pediátricos. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes trasplantados renales y hepáticos con micofenolato mofetilo para perfusión. Las indicaciones pediátricas están por tanto solo cubiertas por las presentaciones orales de micofenolato mofetilo.

### Uso en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada sometidos a trasplante renal o hepático es de 1 g administrado dos veces al día.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), se deben evitar dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Insuficiencia hepática grave*

Los pacientes trasplantados renales con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis.

#### *Tratamiento durante los 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 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

Después de la reconstitución a una concentración de 6 mg/ml, micofenolato mofetilo 500 mg, polvo para concentrado para solución para perfusión debe ser administrado mediante perfusión intravenosa lenta durante un periodo de 2 horas ya sea en una vena periférica o central (ver sección 6.6).

### 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, evítese el contacto directo con la piel o membranas mucosas, tanto del polvo seco como de las soluciones preparadas de micofenolato mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3 Contraindicaciones

- No se debe administrar el tratamiento a pacientes con hipersensibilidad al 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 a pacientes que son alérgicos a polisorbato 80.
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).
- No se debe comenzar el tratamiento en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.6).
- No se debe utilizar el tratamiento en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Neoplasias

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

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, 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 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. Se debería 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 mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

Micofenolato es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, 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). Se prevé un cierto grado de recirculación enterohepática tras la administración intravenosa de micofenolato mofetilo.

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 también sección 4.5).

### Monitorización farmacoterapéutica

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

### Poblaciones especiales

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

### Efectos teratogénicos

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

Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato mofetilo son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, la necesidad de una anticoncepción eficaz y 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 con micofenolato mofetilo, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento.

Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

### Materiales informativos de seguridad

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

### Contenido en polisorbato

Este medicamento contiene 25 mg de polisorbato 80 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; 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 MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y, como consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

### 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 oral 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 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 del 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) da lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato 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% ( $AUC_{0-12h}$ ). Por lo tanto, 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) 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 solo 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 el órgano a transplantar está disponible), 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 al micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3 % de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

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

## Lactancia

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

## Hombres

La limitada evidencia clínica 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 de 2 a 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día. 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. 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 corticosteroides 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 pos-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq$

1/1 000 a < 1/100), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal y hepático.

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

<b>Reacciones Adversas (MedDRA)</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>
	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozoarias	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>		
Neoplasia benigna de piel	Frecuente	Frecuente
Linfoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastorno linfoproliferativo	Poco frecuente	Poco frecuente
Neoplasia	Frecuente	Frecuente
Cáncer de piel	Frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Acidosis	Frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente
Hiperglicemia	Frecuente	Muy frecuente
Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuente
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente

<b>Reacciones Adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>
	Frecuencia	Frecuencia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Estado confusional	Frecuente	Muy frecuente
Depresión	Frecuente	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente	Muy frecuente
Agitación	Poco frecuente	Frecuente
Ansiedad	Frecuente	Muy frecuente
Pensamiento anormal	Poco frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	Frecuente	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertonía	Frecuente	Frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente
Temblor	Frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Muy frecuente
Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Bronquiectasias	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Distensión abdominal	Frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Colitis	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución del apetito	Frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente
Esofagitis	Frecuente	Frecuente
Eructos	Poco frecuente	Poco frecuente
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente

<b>Reacciones Adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>
	Frecuencia	Frecuencia
Gastritis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente
Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato dehidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente	Muy frecuente
Hepatitis	Frecuente	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Muy frecuente
Ictericia	Poco frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Acné	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	Frecuente	Frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Aumento de creatinina sérica	Frecuente	Muy frecuente
Aumento de urea sérica	Poco frecuente	Muy frecuente
Hematuria	Muy frecuente	Frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Frecuente	Muy frecuente
Edema	Muy frecuente	Muy frecuente
Hernia	Frecuente	Muy frecuente
Malestar	Frecuente	Frecuente

<b>Reacciones Adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Trasplante renal</b>	<b>Trasplante hepático</b>
	Frecuencia	Frecuencia
Dolor	Frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente

Las reacciones adversas atribuibles a la perfusión venosa periférica fueron flebitis y trombosis, las cuales se observaron en el 4% de los pacientes tratados con CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Neoplasias malignas

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

##### Infecciones

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

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

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al 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 ello, se recomienda 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 al 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 aborto espontáneo 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 pos-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos del sistema inmune

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo 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

##### 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 pos-comercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato 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-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

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

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, micofenolato mofetilo experimenta una metabolización rápida y completa a MPA, su metabolito activo. La sustancia de origen, micofenolato mofetilo, puede ser detectado sistémicamente durante la perfusión intravenosa. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen 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 alguno de los efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

### Eliminación

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

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

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

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida a micofenolato cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

### Equivalencia con formas farmacéuticas orales

Los valores de AUC del MPA obtenidos tras la administración intravenosa de 1 g de micofenolato mofetilo, dos veces al día, a pacientes sometidos a trasplante renal en el periodo pos-trasplante inmediato, son comparables a los observados tras la administración por vía oral de 1 g de demicofenolato mofetilo, dos veces al día. Los valores del AUC del MPA en los pacientes sometidos a trasplante hepático, la administración de 1 g de micofenolato mofetilo, dos veces al día, por vía intravenosa, seguida de la administración de 1,5 g de micofenolato mofetilo, dos veces al día, por vía oral son similares a los encontrados en los pacientes con trasplante renal a los que se les ha administrado 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/ grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), 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 existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

### Retraso de la función renal del injerto

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

### Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en 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.

### 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 ensayo realizado en 18 mujeres (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 sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En modelos experimentales, micofenolato mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2- 3 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{\text{max}}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 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 de teratogenia en ratas y conejos se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfóide 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 el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos, que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

#### 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**

#### CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

polisorbato 80

ácido cítrico

ácido clorhídrico

cloruro sódico

### **6.2 Incompatibilidades**

La solución para perfusión de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no debe ser mezclada o administrada de forma concurrente a través del mismo catéter con otros medicamentos intravenosos u otras mezclas para perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Polvo para concentrado para solución para perfusión: 3 años.

Solución reconstituida y solución para perfusión: Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución para perfusión debe ser dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo para concentrado para solución para perfusión: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Solución reconstituida y solución de perfusión: Conservar entre 15 y 30 °C.

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

Viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con cápsulas de plástico de fácil apertura. CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión está disponible en envases de 4 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### **Preparación de la Solución de Perfusión (6 mg/ml)**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe prepararse en dos pasos: el primer lugar reconstituir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % y el segundo lugar diluir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. A continuación, se da una descripción detallada de la preparación:

#### **Paso 1.**

- a. Para cada dosis de 1 g se emplean dos viales de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Reconstituir el contenido de cada vial mediante una inyección de 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %.
- b. Agitar suavemente el vial para disolver el medicamento, se produce una solución ligeramente amarilla.
- c. Antes de seguir diluyendo, inspeccionar la solución resultante en lo relativo a partículas y alteración del color. Descartar el vial si se observan partículas o alteración del color.

#### **Paso 2.**

- a. Posteriormente diluir el contenido de dos viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) en 140 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. La concentración final de la solución es de 6 mg/ml de micofenolato mofetilo.
- b. Inspeccionar la solución para perfusión en lo relativo a partículas o alteración del color. Si se observan partículas o alteración del color desechar la solución para perfusión.

Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución debe efectuarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento. Mantener las soluciones entre 15 y 30 °C.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). 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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/005 CellCept (4 viales)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 1996

Fecha de la última renovación de la autorización: 13 de marzo de 2006

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral

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

Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo en 110 g de polvo para suspensión oral.  
5 ml de suspensión reconstituida contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para suspensión oral

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral, 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 con 1 g/5 ml polvo para suspensión oral 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 total de 2 g), es decir 5 ml de suspensión oral dos veces al día.

##### *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 productos que contienen micofenolato mofetilo, como se considere apropiado. Las diferentes presentaciones orales no deben ser sustituidas sin supervisión clínica.

La dosis de inicio recomendada 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 suspensión oral).

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 suspensión oral). 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 suspensión oral).

En aquellos pacientes que no pueden tragar cápsulas o comprimidos y/o con una superficie corporal menor de 1,25 m<sup>2</sup> se debe usar el polvo para suspensión oral de micofenolato mofetilo 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 mg). 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). Dado que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8) comparado con los adultos, se puede requerir una reducción temporal o una interrupción de la dosis; esto necesitará tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la severidad de la reacción.

La tabla de abajo muestra, para un rango de superficie corporal, la conversión de dosis (mg) a volumen (ml) usando el dispensador oral.

**Tabla 1 Conversión de dosis (mg) a volumen (ml) de suspensión (1 g/ 5 ml) usando el dispensador oral**

Nivel de dosis 600 mg/m <sup>2</sup>			Nivel de dosis 900 mg/m <sup>2</sup>		
Área de superficie corporal del niño (m <sup>2</sup> ) <sup>A</sup>	Dosis total a administrar dos veces al día		Área de superficie corporal del niño (m <sup>2</sup> ) <sup>A</sup>	Dosis total a administrar dos veces al día	
	mg	ml (con dispensador oral)		mg	ml (con dispensador oral)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 <sup>B</sup>
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 <sup>B</sup>
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 <sup>B</sup>



La tabla enumera las dosis y los volúmenes calculados teóricamente para los dos regímenes de dosis. Dado que el dispensador oral solo tiene una graduación de 0,25 ml (correspondiente a un incremento de dosis de 50 mg), el volumen en ml ha sido redondeado hasta la marca de graduación más cercana.

<sup>A</sup> Según la fórmula de Mosteller para el cálculo del área de superficie corporal:

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{altura(cm)} \times \text{peso(kg)}}{3600}}$$

<sup>B</sup> Las dosis por encima de 5 ml estarán compuestas por dos partes, siendo al menos de 1 ml cada una. Si es posible, cambiar a una formulación sólida en aquellos que puedan tragar.

### Uso en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 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 retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Insuficiencia hepática grave*

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

#### *Tratamiento durante episodios de rechazo*

##### Adultos

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo 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 de 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.

*Nota:* Si es preciso, CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral se puede administrar a través de un tubo nasogástrico con un tamaño mínimo de 8º franceses (diámetro interior mínimo de 1,7 mm).

#### *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, evítese la inhalación o el contacto directo con la piel o membranas mucosas del polvo seco, así como el contacto directo con la piel de la suspensión reconstituida. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3 Contraindicaciones

- No se debe administrar el tratamiento a pacientes con hipersensibilidad al 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 en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Neoplasias

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

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, 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 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. Se debería 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 mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

Micofenolato es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, 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.

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral contiene aspartamo. Por lo tanto, se debe tener precaución si se administra CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral a pacientes con fenilcetonuria (ver sección 6.1).

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

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

### 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 al 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 de trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato mofetilo son conscientes de los riesgos, la necesidad de una anticoncepción eficaz, la necesidad de cambiar a una terapia alternativa en caso de planificación de embarazo y la necesidad de consultar rápidamente 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 con micofenolato mofetilo, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento. 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 sobre seguridad

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

#### Contenido en parahidroxibenzoato de metilo

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; 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 MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato 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 un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman inhibidores de

la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos se pueden extrapolar a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

#### 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 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 al 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 del 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) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia, en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato 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% ( $AUC_{0-12h}$ ). Por lo tanto, 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) 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 solo 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 asesoradas 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 el órgano a transplantar está disponible), 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 al micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

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

## Lactancia

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

## Hombres

La limitada evidencia clínica 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 de 2 a 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes de trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/día en pacientes de trasplante cardíaco. 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 pacientes de trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/día para pacientes de trasplante cardíaco. 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 advertir 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%). 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 pos-comercialización se enumeran en la Tabla 2, 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 2 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
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

<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
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>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

<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
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>			
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

### Neoplasias malignas

Los pacientes bajo un tratamiento inmunosupresor con combinaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplantes renal y cardíaco no mostraron ningún cambio significativo en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes 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 ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %. Los casos de nefropatía asociada al virus BK, así como los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al virus JC, han sido notificados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetilo.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al 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 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 al 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 aborto espontáneo 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 pos-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos del sistema inmune

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluyendo el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos 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 administraron 23 mg/kg de micofenolato mofetilo por vía oral, dos veces al día. En general, el perfil de seguridad en estos 33 niños y adolescentes fue similar al observado en pacientes adultos receptores de órganos sólidos alogénicos.

Se observaron hallazgos similares en otro ensayo clínico, que reclutó 100 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 1 a 18 años de edad. El tipo y la frecuencia de reacciones adversas en los pacientes que recibieron 600 mg/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.

En la tabla 3 a continuación se muestra un resumen de las reacciones adversas más frecuentes:

**Tabla 3**      **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  Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	<6 años (n=33)	6-11 años (n=34)	12-18 años (n=33)
Infecciones e infestaciones	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 menores 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 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 pos-comercialización. En la mayoría de estos casos, o no se notificaron reacciones adversas o estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido del medicamento. Sin embargo, se observaron casos aislados de reacciones adversas graves incluyendo un caso mortal en el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato 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-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

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

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras la administración oral, 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 tienen 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 alguno de los efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

## Eliminación

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

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

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

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida a micofenolato cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

En un ensayo de dosis única (6 individuos/ grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), 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 existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

### Retraso de la función renal del injerto

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

### Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en 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 basadas en 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 sobre las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos (entre 1 y 18 años de edad) con trasplante renal, 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 4 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 pediátricos 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 de 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 existente 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 4 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 (IC) <sup>A</sup> del AUC <sub>0-12</sub> h·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-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.

<sup>A</sup> 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.

<sup>B</sup> 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).

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

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Los datos para un paciente no están disponibles por un error de muestreo.

<sup>F</sup> n=16.

#### Pacientes 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 ensayo realizado en 18 mujeres (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 sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

#### 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**

#### CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral

sorbitol

sílice coloidal anhidra

citrato sódico

lecitina de soja

sabor compuesto de frutas

goma xantam

aspartamo (E951)

parahidroxibenzoato de metilo (E218)

ácido cítrico anhidro

\*contiene una cantidad de fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensión.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

El polvo para suspensión oral tiene un periodo de validez de 2 años.

La suspensión reconstituida tiene un periodo de validez de 2 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo para suspensión oral y suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo en 110 g de polvo para suspensión oral. El volumen de suspensión cuando se reconstituye es de 175 ml, proporcionando un volumen útil de 160-165 ml. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen 1 g de micofenolato mofetilo.

También se incluyen un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se recomienda que antes de la dispensación al paciente, CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral sea reconstituida por el farmacéutico. Se recomienda el uso de guantes desechables durante la reconstitución y cuando limpie la superficie exterior del frasco / tapa y la mesa tras la reconstitución.

#### Preparación de la suspensión

1. Golpear ligeramente el frasco cerrado varias veces para soltar el polvo.
2. Medir 94 ml de agua purificada en una probeta.
3. Añadir al frasco aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
4. Añadir el resto de agua y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
5. Quitar el cierre a prueba de niños y acoplar el adaptador en el cuello del frasco.
6. Cerrar el frasco herméticamente con el cierre a prueba de niños. Esto asegurará la colocación correcta del adaptador en el frasco y el estado del cierre a prueba de niños.
7. Escribir en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución reconstituida. (El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de dos meses)

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). 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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/006 (1 frasco de 110 g)

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

Fecha de primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 13 de marzo de 2006

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película

## **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 (comprimidos)

Comprimido de color lavanda, con forma de pastilla, con el grabado "CellCept 500" en una cara y "Roche" en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CellCept, 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 total = 2 g).

##### *Trasplante cardíaco*

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

##### *Trasplante hepático*

Se debe administrar micofenolato 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 suspensión oral).

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 suspensión oral). 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 suspensión oral).

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 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 mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

### Uso en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 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 retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Insuficiencia hepática grave*

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

- No se debe administrar el tratamiento a pacientes con hipersensibilidad al 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 en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

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

### Neoplasias

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

### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, 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 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. Se debería 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 mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

Micofenolato es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, 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 también sección 4.5).

### Monitorización farmacoterapéutica

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

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

- linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente trastorno linfoproliferativo pos-trasplante en pacientes con trasplante cardíaco.
- trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia y neutropenia en pacientes con trasplante cardíaco. Esto aplica para niños menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores y comparados con receptores de trasplante pediátrico hepático o renal. Los pacientes que reciben micofenolato mofetilo deben tener un recuento sanguíneo completo semanal durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y el tercer mes de tratamiento, luego mensualmente a lo largo del primer año. Si se desarrolla neutropenia, puede ser apropiado interrumpir o suspender el tratamiento con micofenolato mofetilo.
- trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea y vómitos. El tratamiento se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad digestiva grave activa.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23% al 27%) después de la exposición al micofenolato mofetilo durante el embarazo. Por lo tanto, el tratamiento está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato 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 las seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

#### Materiales informativos de seguridad

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar una exposición fetal al micofenolato y para proporcionar una información adicional de seguridad importante, el Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará materiales informativos de seguridad a los profesionales sanitarios. Los materiales informativos de seguridad reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionando asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y orientando sobre la necesidad de pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar la información completa para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las mujeres en edad fértil y 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 de mofetilo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

#### Contenido en sodio

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato de mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) 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 de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

#### Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

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

con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

#### 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 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 laCsA por uno de los inmunosupresores que no interfieran 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 de 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 del 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) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato 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 dió lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% ( $AUC_{0-12h}$ ). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de micofenolato 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<sub>0-12h</sub> 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) 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 solo 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 con CellCept. 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 asesoradas 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 el órgano a transplantar está disponible), 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 al micofenolato mofetilo.
- Según la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

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

### Lactancia

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

### Hombres

La limitada evidencia clínica 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 de 2- 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en pacientes de trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/día en pacientes de trasplante cardíaco. 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, agnathia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día para pacientes de trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/ día para pacientes de trasplante cardíaco. 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%). Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

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

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

<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
<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 médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<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>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 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>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

<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
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 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>			
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

### Neoplasias malignas

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

### Infecciones

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

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al 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 al 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 aborto espontáneo 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 pos-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos del sistema inmune

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluyendo el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos 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 agudo en el periodo pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetilo y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

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

Se observaron hallazgos similares en otro ensayo clínico, que reclutó 100 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 1 a 18 años de edad. El tipo y la frecuencia de reacciones adversas en los pacientes que recibieron 600 mg/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.

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

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

<b>Reacción adversa</b> <b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>	<b>&lt;6 años (n=33)</b>	<b>6-11 años (n=34)</b>	<b>12-18 años (n=33)</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 reacciones respiratorias comparados con los pacientes más mayores. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con precaución debido a un número muy limitado de notificaciones en el periodo poscomercialización relativos a los mismos pacientes que sufren infecciones múltiples.

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



### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pos-comercialización. En la amplia mayoría de estos casos, no se notificaron reacciones adversas o estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido del medicamento y tuvieron un resultado favorable. Sin embargo, se observaron reacciones adversas severas aisladas incluyendo un caso mortal durante el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato 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 MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración oral, 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 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  $C_{\text{máx}}$  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 alguno de los efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

### Eliminación

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

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

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

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

autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida a micofenolato cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (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 existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto

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

#### Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en 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 basadas en la superficie corporal estimada redujeron la variabilidad interindividual (coeficiente de variación (CV)) sobre un 10 %. Por tanto, las dosis basadas en la superficie corporal se prefieren sobre las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos (entre 1 y 18 años) con trasplante renal, tratados dos veces al día con 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 pediátricos de edad 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 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 de 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 <sub>max</sub> mg/l <sup>A</sup>	Media ajustada $\pm$ SD (IC) <sup>A</sup> del AUC <sub>0-12</sub> h-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-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<sub>max</sub>=concentración máxima; MPA=ácido micofenólico; SD=desviación estándar; n = número de pacientes.

<sup>A</sup> En los grupos de edad pediátricos,  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-12h}$  están ajustadas a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> (95% de los intervalos de confianza (ICs) para  $AUC_{0-12h}$  solo en el Día 7); en el grupo de adultos el  $AUC_{0-12h}$  está ajustado a una dosis de 1 g.

<sup>B</sup> valor de p representa el valor de p combinado para los tres mayores grupos pediátricos de edad, y solo aparece si es significativo ( $p < 0.05$ ).

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

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Los datos para un paciente no están disponibles por un error de muestreo.

<sup>F</sup> 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 ensayo realizado en 18 mujeres (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 0,15 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 sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que e 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 de teratogenia en ratas y conejos se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anormalidades 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 linfóide 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 que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos, que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes. (ver sección 4.8).

#### 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**

#### Comprimidos de CellCept

celulosa microcristalina  
povidona (K-90)  
croscarmelosa sódica  
estearato de magnesio

#### Recubrimiento de los comprimidos

hipromelosa  
hidroxipropil celulosa  
dióxido de titanio (E171)  
polietilenglicol 400  
índigo carmín en laca aluminica (E132)  
óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Tiras de blíster de PVC/aluminio

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película: 1 estuche contiene 50 comprimidos (en blísteres de 10 unidades).

El envase múltiple contiene 150 comprimidos (3 envases de 50).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Este medicamento puede suponer un riesgo medioambiental (ver sección 5.3). 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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/002 CellCept (50 comprimidos)  
EU/1/96/005/004 CellCept (envase múltiple con 150 (3x50) comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 13 de marzo de 2006

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES 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. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

- CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
- CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral.

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen. Alemania

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

- CellCept 250 mg cápsulas.
- CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen. Alemania

## **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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, 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)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• 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 educacional y un cuestionario de seguimiento de

embarazo, incluyendo el medio de comunicación, la modalidad de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educacional 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 CellCept, las medidas anticonceptivas requeridas tanto para pacientes masculinos como femeninos y qué hacer en caso de embarazo durante el tratamiento con CellCept.

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

- Materiales informativos de seguridad para el médico
- Paquete de información para el paciente

El material informativo de seguridad 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 informativos de seguridad 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 mofetilo . Además, los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o los 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetilo.
- 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.

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

## **A. ETIQUETADO**

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

CellCept 250 mg cápsulas duras  
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 duras  
300 cápsulas duras

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas deben ser manipuladas con precaución  
No abrir o triturar las cápsulas, ni respirar el polvo del interior,  
ni permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/001 100 cápsulas duras  
EU/1/96/005/003 300 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 250 mg

**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****CARTONAJE DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 250 mg cápsulas duras  
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 duras

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas deben ser manipuladas con precaución  
No abrir o triturar las cápsulas, ni respirar el polvo del interior,  
ni permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad



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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 250 mg

**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

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 250 mg cápsulas duras  
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 duras. Componente de un envase múltiple, no puede venderse separadamente

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas deben ser manipuladas con precaución  
No abrir o triturar las cápsulas, ni respirar el polvo del interior, ni permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C  
Conservar el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/007

<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>
-----------------------------------

cellcept 250 mg

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

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

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

<b>BLÍSTER</b>
----------------

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

CellCept 250 mg cápsulas  
micofenolato mofetilo

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

Roche Registration GmbH

<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****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
micofenolato mofetilo

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

Cada vial contiene 500 mg de micofenolato mofetilo (en forma de clorhidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene polisorbato 80, ácido cítrico, ácido clorhídrico y cloruro sódico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado para solución para perfusión  
4 viales

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

Leer el prospecto antes de usar este medicamento  
Para perfusión intravenosa solamente  
Reconstituir y diluir antes de usar

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Evítese el contacto de la solución para perfusión con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP  
Periodo de validez después de la reconstitución: 3 horas

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
micofenolato mofetilo  
Para perfusión intravenosa solamente

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTONAJE**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral  
micofenolato mofetilo

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

Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo en 110 g de polvo para suspensión oral  
5 ml de suspensión, una vez reconstituida, contiene 1 g de micofenolato mofetilo.  
El volumen útil de la suspensión reconstituida es de 160 – 165 ml.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene aspartamo (E951) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión oral

1 frasco, 1 adaptador del frasco y 2 dispensadores orales

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral tras la reconstitución

Agitar bien el frasco antes de usar

**Se recomienda que la suspensión sea reconstituida por el farmacéutico antes de la dispensación al paciente**

#### **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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Antes de la reconstitución, no respirar el polvo ni poner en contacto con la piel  
Evitar el contacto de la suspensión reconstituida con la piel



**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Periodo de validez después de la reconstitución: 2 meses

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 1 g/5 ml

**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 APARECER EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

### ETIQUETA DEL FRASCO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTOS

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral  
micofenolato mofetilo

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo en 110 g de polvo para suspensión oral  
5 ml de suspensión, una vez reconstituida, contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene aspartamo (E951) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral

#### 5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral tras la reconstitución

Agitar bien el frasco antes de usar

#### 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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Antes de la reconstitución, no respirar el polvo ni poner en contacto con la piel  
Evitar el contacto de la suspensión reconstituida con la piel

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP  
Periodo de validez después de la reconstitución: 2 meses  
Usar antes de

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

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

EU/1/96/005/006

<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>
-----------------------------------

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

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

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

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

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película  
micofenolato mofetilo

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

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

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

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

50 comprimidos

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral  
No triturar los comprimidos

<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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO</b>
--

Los comprimidos deben manipularse con precaución

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

EXP

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

No conservar a una temperatura superior a 30 °C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 500 mg

**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****CARTONAJE DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película  
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 recubiertos con película

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral  
No triturar los comprimidos

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Los comprimidos deben manipularse con precaución

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 30 °C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 500 mg

**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****CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MULTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película  
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 recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral  
No triturar los comprimidos

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Los comprimidos deben manipularse con precaución

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 30 °C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad



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

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

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

EU/1/96/005/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 500 mg

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

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

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

<b>BLÍSTER</b>
----------------

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

CellCept 500 mg comprimidos  
micofenolato mofetilo

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

Roche Registration GmbH

<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**

### **CellCept 250 mg cápsulas duras** 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetilo:

- Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “inmunosupresores”.

CellCept se utiliza para prevenir que el organismo rechace un órgano trasplantado en adultos y niños:

- Riñón, corazón o hígado.

CellCept debe utilizarse junto con otros medicamentos:

- Ciclosporina y corticosteroides.

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

##### **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 “Embarazo y lactancia”.

##### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico al 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 CellCept.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con CellCept:

- 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 tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada
- Si ha tenido alguna vez un problema de sistema digestivo como úlcera de estómago
- Si tiene previsto quedarse embarazada o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando CellCept
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico inmediatamente antes de empezar tratamiento con CellCept.

### **Efecto de la luz solar**

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Limite la cantidad de luz solar y luz UV que absorbe mediante:

- el uso de ropa apropiada que le proteja y que también cubra su cabeza, cuello, brazos y piernas
- el uso de una crema para el sol con factor de protección alto

### **Niños**

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 CellCept**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque CellCept puede afectar a la forma en la que otros medicamentos actúan. También, otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que CellCept actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con CellCept:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune – que se le administró después de la operación de trasplante
- colestiramina – usada para tratar los niveles altos de colesterol
- rifampicina – antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB)
- antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones – usados para los problemas de acidez de estómago tales como indigestión
- quelantes de fosfato – usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre
- antibióticos – usados para tratar infecciones bacterianas
- isavuconazol – usado para tratar infecciones fúngicas
- telmisartán – usado para tratar presión arterial alta

## **Vacunas**

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con CellCept, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

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

## **Toma de CellCept con alimentos y bebidas**

La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con CellCept.

## **Anticoncepción en mujeres que toman CellCept**

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

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante todo el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de dejar de tomar CellCept

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 CellCept**

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 a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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.

### **CellCept contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar CellCept**

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.

### **Cantidad que tiene que tomar**

La cantidad que tiene que tomar depende del tipo de trasplante que tenga. Las dosis habituales se muestran a continuación. El tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

### **Trasplante de riñón**

#### **Adultos**

- La primera dosis se debe administrar en los 3 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 8 cápsulas (2 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- 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 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. 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 los 5 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 12 cápsulas (3 g del medicamento), administrada en dos tomas separadas.
- 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 se debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar la medicación oral.
- La dosis diaria es de 12 cápsulas (3 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- 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).

## **Toma de este medicamento**

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua.

- No las rompa ni las triture
- No tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto

Tenga cuidado para que no le entre el polvo del interior de una cápsula rota en los ojos o en la boca.

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente

Tenga cuidado para que el polvo del interior de una cápsula rota no entre en contacto con su piel.

- Si esto ocurre, lave la zona con abundante agua y jabón

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

Si toma más CellCept del que debe consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente.

Haga esto también si alguien accidentalmente toma su medicamento. Lleve consigo el envase del medicamento.

## **Si olvidó tomar CellCept**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después continúe tomándolo a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.



### **Si interrumpe el tratamiento con CellCept**

No deje de tomar CellCept a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado.

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 con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta
- si le aparecen cardenales o una hemorragia de forma inesperada
- si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema)

### **Problemas frecuentes**

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- el número de células sanguíneas o signos de infección

### **Combatir infecciones**

El tratamiento con CellCept reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

### **Cáncer de piel y linfático**

Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

### **Efectos generales no deseados**

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares), dolor de cabeza, síntomas gripales e hinchazón.

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

### **Problemas en la piel como:**

- acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

### **Problemas urinarios como:**

- sangre en la orina.

### **Problemas del sistema digestivo y la boca como:**

- encías hinchadas y úlceras bucales,
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago,
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia,

- trastornos hepáticos,
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

**Problemas del sistema nervioso** como:

- sensación de mareo, somnolencia o entumecimiento,
- temblor, espasmos musculares, convulsiones,
- sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

**Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos** como:

- cambios en la presión arterial, latido acelerado del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

**Problemas pulmonares** como:

- neumonía, bronquitis,
- 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 si le falta el aliento.
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax,
- problemas en los senos nasales.

**Otros problemas** como:

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

**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.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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 CellCept

- 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 envase después de EXP.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C.
- Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.
- 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 CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetilo
- Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:
- Cápsulas de CellCept: almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona (K-90), estearato de magnesio (ver sección 2 “CellCept contiene sodio”).
- Cubierta de la cápsula: gelatina, índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio, goma laca.

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Las cápsulas de CellCept son de forma oblonga, con un lado de color azul y el otro marrón. Tienen la inscripción "CellCept 250" en negro en la tapa de la cápsula y “Roche” inscrito en negro en el cuerpo de la cápsula.
- Hay disponibles envases de 100 y 300 cápsulas (ambos en blíster de 10) o en un envase múltiple que contiene 300 (3 envases de 100) cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la Autorización de Comercialización

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

### Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

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

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 – 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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

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

### **CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión micofenolato mofetilo**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 enfermero.
- 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 o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetilo:

- Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “inmunosupresores”.

CellCept se utiliza para prevenir que el organismo rechace un órgano trasplantado:

- Riñón o hígado.

CellCept debe utilizarse junto con otros medicamentos:

- Ciclosporina y corticosteroides

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CellCept**

##### **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 “Embarazo y lactancia”.

##### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico, polisorbato 80 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 Embarazo, anticoncepción 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 enfermero antes de tomar CellCept.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar tratamiento con CellCept:

- 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 tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada
- Si tiene o ha tenido algún problema de sistema digestivo como úlcera de estómago
- Si tiene previsto quedarse embarazada o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando CellCept
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero inmediatamente antes de empezar tratamiento con CellCept.

### **Efecto de la luz solar**

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Limite la cantidad de luz solar y luz UV que absorbe mediante:

- el uso de ropa apropiada que le proteja y que también cubra su cabeza, cuello, brazos y piernas
- el uso de una crema para el sol con factor de protección alto

### **Niños**

No administre este medicamento a los niños, dado que la seguridad y eficacia de la administración a pacientes pediátricos no ha sido establecida.

### **Otros medicamentos y CellCept**

Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque CellCept puede afectar a la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que CellCept actúa.

En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con CellCept:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune – que se le administró después de la operación de trasplante
- colestiramina – usada para tratar los niveles altos de colesterol
- rifampicina – antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB)
- quelantes de fosfato – usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre
- antibióticos – usados para tratar infecciones bacterianas
- isavuconazol – usado para tratar infecciones fúngicas
- telmisartán – usado para tratar presión arterial alta

### **Vacunas**

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con CellCept, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

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

### **Anticoncepción en mujeres que toman CellCept**

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

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante todo el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de dejar de tomar CellCept

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 CellCept**

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 a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar CellCept.

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

### **CellCept contiene polisorbato**

Este medicamento contiene 25 mg of polisorbato 80 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Hable con su médico si tiene alguna alergia conocida.

### **CellCept contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar CellCept**

CellCept normalmente se administra por un médico o enfermero en un hospital. Se administra como perfusión intravenosa por goteo.

### **Cantidad que tiene que recibir**

La cantidad que tiene que recibir depende del tipo de trasplante que tenga. Las dosis habituales se muestran a continuación. El tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

### **Trasplante de riñón**

Adultos

- La primera dosis se debe administrar en las 24 horas siguientes a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 2 g del medicamento administrada en 2 dosis separadas.
- Se administrará 1 g por la mañana y 1 g por la noche.

### **Trasplante de hígado**

Adultos

- La primera dosis debe administrarse tan pronto como sea posible tras la operación de trasplante.
- Se le administrará el medicamento durante al menos 4 días.
- La dosis diaria recomendada es de 2 g del medicamento administrada en 2 dosis separadas.
- Se administrará 1 g por la mañana y 1 g por la noche.
- Cuando pueda tragar, se le administrará el medicamento por vía oral.

### **Reconstitución del medicamento**

El medicamento se presenta en forma de polvo. Éste necesita mezclarse con glucosa antes de ser administrado. Su médico o enfermero reconstituirá el medicamento y se lo administrará. Ellos seguirán las instrucciones incluidas en la sección 7 “Reconstitución del medicamento”.

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

Si cree que ha recibido demasiado medicamento, consulte a su médico o enfermero inmediatamente.



**Si olvidó tomar CellCept**

Si se olvida administrarle una dosis del medicamento, se le administrará tan pronto como sea posible. Su tratamiento continuará después a las horas habituales.

**Si interrumpe el tratamiento con CellCept**

No deje de usar CellCept a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo al órgano trasplantado.

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

**4. Posibles efectos adversos**

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

**Consulte con su médico o enfermero inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- si tiene signos de infección como fiebre o dolor de garganta
- si le aparecen cardenales o una hemorragia de forma inesperada
- si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

**Problemas frecuentes**

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- el número de células sanguíneas o signos de infección

**Combatir infecciones**

El tratamiento con CellCept reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

**Cáncer de piel y linfático**

Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

**Efectos generales no deseados**

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares), dolor de cabeza, síntomas gripales e hinchazón.

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

**Problemas en la piel** como:

- acné, herpes labiales, crecimiento de la piel, herpes zoster, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Problemas urinarios** como:

- sangre en la orina.

**Problemas del sistema digestivo y la boca como:**

- encías hinchadas y úlceras bucales,
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago,
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia,
- trastornos hepáticos,
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

**Problemas del sistema nervioso como:**

- sensación de somnolencia o entumecimiento,
- temblor, espasmos musculares, convulsiones,
- sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

**Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos como:**

- cambios en la presión arterial, coágulos de sangre, latido acelerado del corazón,
- dolor, enrojecimiento e hinchazón de los vasos sanguíneos en el lugar de la perfusión.

**Problemas pulmonares como:**

- neumonía, bronquitis,
- 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 si le falta el aliento.
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax,
- problemas en los senos nasales.

**Otros problemas como:**

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

**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 CellCept**

- 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 envase y en vial después de EXP.
- Polvo para concentrado para solución para perfusión: no conservar a temperatura superior a 30 °C.
- Solución reconstituida y solución diluida: conservar entre 15 °C y 30 °C.
- 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 CellCept**

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Cada vial contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son: polisorbato 80, ácido cítrico, ácido clorhídrico, cloruro de sodio (ver sección 2 “CellCept contiene sodio”).

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

- CellCept se presenta en polvo de blanco a blanquecino en viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con cápsulas de plástico de fácil apertura.
- La solución reconstituida es ligeramente amarillenta.
- Está disponible en envases de 4 viales.

## **7. Reconstitución del medicamento**

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

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

El contenido de cada vial de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%. Es necesaria una dilución posterior con solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% para alcanzar la concentración final de 6 mg/ml. Esto significa que para preparar una dosis de 1 g de micofenolato mofetilo, el contenido de 2 viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) se debe diluir posteriormente en 140 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%. Si la solución de perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución de perfusión debe realizarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento.

Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no le entre en los ojos.

- Si esto ocurre, enjuague los ojos con agua corriente.

Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no entre en contacto con su piel.

- Si le ocurre, lave la zona con abundante agua y jabón.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se debe administrar como una perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión se debe controlar para cubrir un período de 2 horas de administración.

La solución intravenosa de CellCept nunca se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida o en bolus.

### **Titular de la Autorización de Comercialización**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**Responsable de la fabricación**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

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

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 – 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland)Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

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

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

### **CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral** 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetilo:

- Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “inmunosupresores”.

CellCept se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de un órgano en adultos y niños:

- Riñón, corazón o hígado.

CellCept debe utilizarse junto con otros medicamentos:

- Ciclosporina y corticosteroides.

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

##### **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 a continuación en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”.

**No tome CellCept:**

- Si es alérgico al 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 CellCept.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con CellCept:

- 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 tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada
- Si tiene o ha tenido algún problema de sistema digestivo como úlcera de estómago
- Si tiene un problema raro metabólico denominado fenilcetonuria de desarrollo familiar
- Si tiene previsto quedarse embarazada o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando CellCept
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico inmediatamente antes de empezar tratamiento con CellCept.

**Efecto de la luz solar**

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Limite la cantidad de luz solar y luz UV que absorbe mediante:

- el uso de ropa apropiada que le proteja y que también cubra su cabeza, cuello, brazos y piernas
- el uso de una crema para el sol con factor de protección alto

**Niños**

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 administre este medicamento a niños menores de 1 año dado que los datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad son limitados y no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

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 CellCept**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta como los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque CellCept puede afectar a la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que CellCept actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con CellCept:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune – que se le administró después de la operación de trasplante.

- colestiramina – usada para tratar los niveles altos de colesterol
- rifampicina – antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB)
- antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones – usados para los problemas de acidez de estómago tales como indigestión
- quelantes de fosfato – usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre
- antibióticos – usados para tratar infecciones bacterianas
- isavuconazol – usado para tratar infecciones fúngicas
- telmisartán – usado para tratar presión arterial alta

### **Vacunas**

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con CellCept, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

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

### **Toma de CellCept con los alimentos y bebidas**

La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con CellCept.

### **Anticoncepción en mujeres que toman CellCept**

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

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante todo el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de dejar de tomar CellCept.

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de la 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 CellCept**

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 a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar CellCept.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y 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 CellCept 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 debes 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 CellCept 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 CellCept sobre la capacidad de 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.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de CellCept**

- CellCept contiene aspartamo. Si tiene un problema raro con su metabolismo denominado “fenilcetonuria”, consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento.
- CellCept contiene sorbitol (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que no puede tolerar o digerir ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### **CellCept contiene parahidroxibenzoato de metilo**

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### **CellCept contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar CellCept**

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.

### **Cantidad que tiene que tomar**

La cantidad que tiene que tomar depende del tipo de trasplante que tenga. Las dosis habituales se muestran a continuación. El tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

### **Trasplante de riñón**

#### **Adultos**

- La primera dosis debe administrarse en los 3 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 10 ml de suspensión (2 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 5 ml de suspensión por la mañana y otros 5 ml de suspensión por la noche.

#### **Niños (entre 1 y 18 años)**

- La dosis varía en función de la talla del niño.
- El médico 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. 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 o 10 ml de suspensión oral). Se debe individualizar la dosis basándose en evaluación clínica del médico.

### **Trasplante de corazón**

#### **Adultos**

- La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 15 ml de suspensión (3 g del medicamento), administrada en dos tomas separadas.
- Tomar 7,5 ml de suspensión por la mañana y otros 7,5 ml de suspensión por la noche.

#### **Niños (entre 1 y 18 años)**

- 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 o 15 ml de suspensión oral).

### **Trasplante de hígado**

#### **Adultos**

- La primera dosis se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar la medicación oral.
- La dosis diaria es de 15 ml de suspensión (3 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 7,5 ml de suspensión por la mañana y otros 7,5 ml de suspensión por la noche.

#### **Niños (entre 1 y 18 años)**

- 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 o 15 ml de suspensión oral).

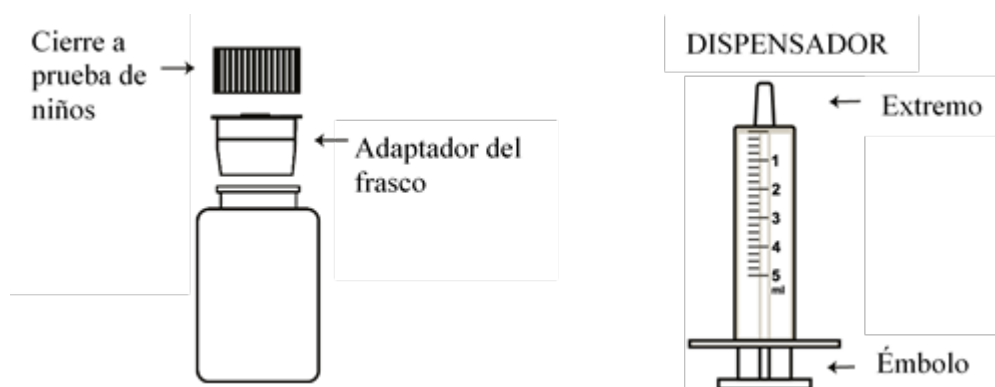
## Reconstitución del medicamento

El medicamento se presenta en forma de polvo. Éste necesita mezclarse con agua purificada antes de ser administrado. Su farmacéutico normalmente le reconstituirá el medicamento. Si necesita hacerlo usted mismo, siga las instrucciones incluidas en la sección 7 “Reconstitución del medicamento”.

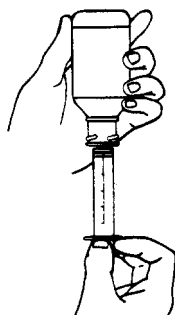
## Toma de este medicamento

Para medir la dosis necesita utilizar el dispensador y el adaptador del frasco que se incluyen en el envase. Intente no inhalar el polvo seco. Intente también que no entre en contacto con su piel, interior de la boca o nariz. Tenga cuidado para que no le entre el medicamento reconstituido en los ojos.

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente. Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no entre en contacto con su piel.
- Si esto ocurre, lave la zona con abundante agua y jabón.



1. Antes de cada uso agite bien el frasco cerrado durante unos 5 segundos.
2. Quite el cierre a prueba de niños.
3. Coloque el dispensador en el adaptador del frasco y empuje el émbolo completamente hacia el extremo del dispensador.
4. Después inserte el extremo del dispensador firmemente en la apertura del adaptador del frasco.
5. Ponga boca abajo la unidad entera (frasco y dispensador – ver abajo dibujo).



6. Saque el émbolo lentamente.  
Saque el émbolo hasta que tenga la cantidad de medicamento que quiere extraer con el dispensador.
7. Ponga boca arriba la unidad entera.  
Sujetando el cuerpo del dispensador, separe el dispensador del adaptador del frasco lentamente. El adaptador del frasco debe permanecer en el frasco.  
Ponga directamente el dispensador en la boca y trague el medicamento.  
No mezcle el medicamento con ningún líquido mientras lo traga.  
Cierre el frasco con el cierre a prueba de niños después de cada uso.
8. Inmediatamente después de la administración - desmonte el dispensador y enjuáguelo bajo el grifo de agua corriente. Séquelo al aire antes del próximo uso.

**No** hierva el dispensador oral. **No** use toallitas que contengan solventes para limpiar. **No** use paños o toallitas para secar.

Póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero si ambos dispensadores se pierden o dañan, y ellos le informarán sobre cómo continuar tomando su medicamento.

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

Si toma más CellCept del que debe consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Haga esto también si alguien accidentalmente toma su medicamento. Lleve consigo el envase del medicamento.

#### **Si olvidó tomar CellCept**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después continúe tomándolo a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con CellCept**

No deje de tomar CellCept, a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo al órgano trasplantado.

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 con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta
- si le aparecen cardenales o hemorragia de forma inesperada
- si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

#### **Problemas frecuentes**

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- el número de células sanguíneas o signos de infección

#### **Combatir infecciones**

El tratamiento con CellCept reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

#### **Cáncer de piel y linfático**

Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

#### **Efectos generales no deseados**

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio,

dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares), dolor de cabeza, síntomas gripales, e hinchazón.

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

**Problemas en la piel** como:

- acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Problemas urinarios** como:

- sangre en la orina.

**Problemas del sistema digestivo y la boca** como:

- encías hinchadas y úlceras bucales,
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago,
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia,
- trastornos hepáticos,
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

**Problemas del sistema nervioso** como:

- sensación de mareo, somnolencia o entumecimiento,
- temblor, espasmos musculares, convulsiones,
- sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

**Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos** como:

- cambios en la presión arterial, latido acelerado del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

**Problemas pulmonares** como:

- neumonía, bronquitis,
- 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 si le falta el aliento,
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax,
- problemas en los senos nasales.

**Otros problemas** como:

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

### **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.

### **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 CellCept

- 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 envase y en el frasco después de EXP.
- El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de dos meses. No usar la suspensión una vez vencida esta fecha de caducidad.
- Polvo para suspensión oral: No conservar a temperatura superior a 30 °C.
- Suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 30 °C.
- 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 CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son sorbitol, sílice coloidal anhidra, citrato sódico, lecitina de soja, mezcla de sabores frutales, goma xantam, aspartamo\* (E951), parahidroxibenzoato de metilo (E218), ácido cítrico anhidro. Por favor consulte también la sección 2 “Información importante sobre algunos de los componentes de CellCept” y “CellCept contiene sodio”.  
\*contiene una cantidad de fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensión.

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Cada frasco de 110 g de polvo para suspensión oral contiene 35 g de micofenolato mofetilo. Tiene que reconstituirse con 94 ml de agua purificada. Después de la reconstitución, el volumen de la suspensión es 175 ml, proporcionando un volumen útil de 160-165 ml. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen 1 g de micofenolato mofetilo.
- También se incluyen un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales.

## 7. Reconstitución del medicamento

Su farmacéutico normalmente le reconstituirá el medicamento. Si necesita hacerlo usted mismo, siga las instrucciones descritas a continuación:

Intente no inhalar el polvo seco. Intente también que no entre en contacto con su piel, interior de la boca o nariz.

Tenga cuidado para que no le entre el medicamento reconstituido en los ojos.

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente.

Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no entre en contacto con su piel.

- Si esto ocurre, lave la zona con abundante agua y jabón.

1. Golpear ligeramente el frasco cerrado varias veces para soltar el polvo.
2. Medir 94 ml de agua purificada en una probeta.
3. Añadir en el frasco aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada.
- Después agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
4. Añadir el resto de agua.
- Y agitar bien el frasco cerrado durante otro minuto aproximadamente.
5. Quitar el cierre a prueba de niños y acoplar el adaptador en el cuello del frasco.
6. Después, cerrar el frasco herméticamente con el cierre a prueba de niños.
- Esto asegurará la colocación correcta del adaptador en el frasco y el estado del cierre a prueba de niños.
7. Escribir en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida.

- El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 2 meses.

#### **Titular de la Autorización de Comercialización**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

#### **Responsable de la fabricación**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

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

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 – 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

#### **Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

#### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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



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

### **CellCept 500 mg comprimidos recubiertos con película 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetilo:

- Pertenece a un grupo de medicamentos denominado “inmunosupresores”.

CellCept se utiliza para prevenir que el organismo rechace un órgano trasplantado en adultos y niños:

- Riñón, corazón o hígado.

CellCept debe utilizarse junto con otros medicamentos:

- Ciclosporina y corticosteroides.

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

##### **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 a continuación en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”.

##### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico al 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 CellCept.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con CellCept:

- 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 tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada
- Si ha tenido alguna vez un problema de sistema digestivo, como úlcera de estómago
- Si tiene previsto quedarse embarazada o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando CellCept
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico inmediatamente antes de empezar tratamiento con CellCept.

### **Efecto de la luz solar**

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Limite la cantidad de luz solar y luz UV que absorbe mediante:

- el uso de ropa apropiada que le proteja y que también cubra su cabeza, cuello, brazos y piernas
- el uso de una crema para el sol con factor de protección alto.

### **Niños**

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 CellCept**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque CellCept puede afectar a la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que CellCept actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con CellCept:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune – que se le administró después de la operación de trasplante
- colestiramina – usada para tratar los niveles altos de colesterol
- rifampicina – antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB)
- antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones – usados para los problemas de acidez de estómago tales como indigestión
- quelantes de fosfato – usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre
- antibióticos – usados para tratar infecciones bacterianas
- isavuconazol – usado para tratar infecciones fúngicas
- telmisartán – usado para tratar presión arterial alta

## **Vacunas**

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con CellCept, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

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

## **Toma de CellCept con los alimentos y bebidas**

La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con CellCept.

## **Anticoncepción en mujeres que toman CellCept**

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

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante todo el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de dejar de tomar CellCept.

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 pildora 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 CellCept**

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 a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar CellCept.

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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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.

### **CellCept contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar CellCept**

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.

### **Cantidad que tiene que tomar**

La cantidad que tiene que tomar depende del tipo de trasplante que tenga. Las dosis habituales se muestran a continuación. El tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

### **Trasplante de riñón**

#### **Adultos**

- La primera dosis debe administrarse en los 3 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 4 comprimidos (2 g del medicamento), 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 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. 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 basándose en evaluación clínica del médico.

## **Trasplante de corazón**

### **Adultos**

- La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 6 comprimidos (3 g del medicamento), administrada en dos tomas separadas.
- 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 se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar la medicación oral.
- La dosis diaria es de 6 comprimidos (3 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- 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).

## **Toma de este medicamento**

- Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- No los rompa ni los triture.

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

Si toma más CellCept del que debe, consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Haga esto también si alguien accidentalmente toma su medicamento. Lleve consigo el envase del medicamento.

## **Si olvidó tomar CellCept**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después continúe tomándolo a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con CellCept**

No deje de tomar CellCept a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado.

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 con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta
- si le aparecen cardenales o una hemorragia de forma inesperada
- si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

#### **Problemas frecuentes**

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- el número de células sanguíneas o signos de infección

#### **Combatir infecciones**

El tratamiento con CellCept reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

#### **Cáncer de piel y linfático**

Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

#### **Efectos generales no deseados**

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares), dolor de cabeza, síntomas gripales, hinchazón.

Otros efectos adversos pueden ser:

**Problemas en la piel** como:

- acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Problemas urinarios** como:

- sangre en la orina.

**Problemas del sistema digestivo y la boca** como:

- encías hinchadas y úlceras bucales,
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago,
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia,
- trastornos hepáticos,
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

**Problemas del sistema nervioso** como:

- sensación de mareo, somnolencia o entumecimiento,
- temblor, espasmos musculares, convulsiones,

- sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

#### **Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos como:**

- cambios en la presión arterial, latido acelerado del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

#### **Problemas pulmonares como:**

- neumonía, bronquitis,
- 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 si le falta el aliento,
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax,
- problemas en los senos nasales.

#### **Otros problemas como:**

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

#### **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.

#### **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 CellCept**

- 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 envase después de EXP.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- 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 CellCept comprimidos recubiertos con película**

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:
- Comprimidos de CellCept: celulosa microcristalina, povidona (K-90), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (ver sección 2 “CellCept contiene sodio”).
- Recubrimiento de los comprimidos: Hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 400, índigo carmín en laca aluminica (E132), óxido de hierro rojo (E172).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

- Los comprimidos de CellCept son oblongos de color azul espliego. Tienen el grabado "CellCept 500" en una cara y "Roche" en la otra.
- Están disponibles en envases de 50 comprimidos (en blíster de 10) o en envases múltiples de 150 comprimidos (3 envases de 50). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la Autorización de Comercialización**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**Responsable de la fabricación**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

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

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00



**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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