

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CELLCEPT® 500 mg (Micofenolato de mofetilo)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	500,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	DELPHARM MILANO S.R.L., Segrate, Italia. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-200-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	15 de octubre del 2004
<b>Composición:</b> Cada comprimido recubierto contiene:	Micofenolato de mofetilo 500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

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

### Contraindicaciones:

Cellcept no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Datos Farmacéuticos. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (ver efectos indeseables)

CellCept no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver uso en embarazo y lactancia).

No se debe comenzar el tratamiento con CellCept en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. (ver uso en embarazo y lactancia).

CellCept no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de transplante (ver uso en embarazo y lactancia).

CellCept no se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia (ver uso en embarazo y lactancia)

**Precauciones:**

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:****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 efectos indeseables). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.

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

**Infecciones**

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver efectos indeseables). 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 CellCept en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de CellCept 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 CellCept, 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 CellCept en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de CellCept 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 efectos indeseables). 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 CellCept debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio CellCept, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con CellCept 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 CellCept si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10<sup>3</sup> /µL).

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

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept 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 deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

#### Gastrointestinal

Se ha relacionado CellCept 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. CellCept debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, debe evitarse 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 y la eficacia de CellCept (ver también sección Interacciones). 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.).

No se recomienda administrar CellCept 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 Interacciones con otros medicamentos).

#### 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 Efectos indeseables).

#### 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 MMF durante el embarazo. Por lo tanto, CellCept 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 Uso en embarazo y lactancia (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con CellCept. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

#### Anticoncepción (ver uso en embarazo y lactancia)

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 contraindicaciones) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con CellCept. 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 uso en embarazo y lactancia.

#### Precauciones adicionales

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

#### Contenido en sodio

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

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

#### Efectos indeseables:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y /o severas asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6%), leucopenia (hasta un 45,8%), infecciones bacterianas (hasta un 39,9%) y vómitos (hasta un 39,1%) entre otras.

Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver advertencias y precauciones de uso).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ). 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.**

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozooarias	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

<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
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
Hipertonia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Tremor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
<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

<b>Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas</b>	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardiaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
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
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

<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
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

<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
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 CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver advertencias especiales y precauciones de uso). 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 advertencias especiales y precauciones de uso). Las infecciones más graves fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección por micobacteria atípica. Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (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 simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %. Los casos de nefropatía asociada al virus BK, así como los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al virus JC, han sido notificados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo CellCept.

##### 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 advertencias especiales y precauciones de uso). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman CellCept (ver advertencias especiales y precauciones de uso). Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con CellCept (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con Cellcept. 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 CellCept.

#### 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 CellCept ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

#### 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 uso en embarazo y lactancia.

#### Trastornos congénitos

Se han observado malformaciones congénitas en el periodo post-comercialización en hijos de pacientes expuestos a CellCept en combinación con otros inmunosupresores, ver uso en embarazo y lactancia.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con CellCept 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 CellCept en combinación con otros inmunosupresores.

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

El edema, incluido 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

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de CellCept dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

#### 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 CellCept 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.

#### **Posología y modo de administración:**

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

#### Posología

##### Uso en trasplante renal

###### Adultos

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

###### Población pediátrica < 2 años

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

###### Uso en trasplante cardíaco

###### Adultos

El tratamiento debe iniciarse 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).

###### Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

###### Uso en trasplante hepático

###### Adultos

Se debe administrar CellCept intravenoso (IV) durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de CellCept 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 hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

###### 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>), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón transplantado en el postoperatorio (ver propiedades farmacocinéticas). 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

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del riñón transplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con CellCept. No hay fundamentos para ajustar la dosis de CellCept tras el rechazo del corazón transplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado transplantado.

#### 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

##### Comprimidos recubiertos

Dado que se han observado efectos teratogénicos del mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato 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 CellCept. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con CellCept que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con CellCept que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas.

Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando CellCept se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando CellCept 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 CellCept.

#### 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 advertencias especiales y precauciones de uso). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

#### 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 Cellcept y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de Cellcept (ver advertencias especiales y precauciones de uso). 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 β-glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

#### Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial 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 inicial 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 CellCept. 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 Cellcept 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 Cellcept.

#### Trimetoprim/sulfametoaxazol

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 inhiben 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 CellCept.

#### Isavuconazol

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

#### Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y CellCept 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 transplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman CellCept con o sin telmisartan como medicación concomitante.

#### Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept (ver posología y modo de administración) 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 CellCept. 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 CellCept 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 CellCept (ver propiedades farmacocinéticas).

#### Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept 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 CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

#### Sevelamer

La administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la C<sub>max</sub> 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 Cellcept 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 Cellcept con sevelamer.

#### Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con Cellcept y tacrolimus, el AUC y la C<sub>máx</sub> del MPA 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 Cellcept (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 Cellcept (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

#### 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 advertencias especiales y precauciones de uso)

#### 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.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver contraindicaciones) antes de comenzar el tratamiento con CellCept, 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

CellCept 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.

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 con CellCept, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL para descartar la exposición accidental 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. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar 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 de mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en

pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato de mofetilo.

Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato de 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 de mofetilo).

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

Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);

Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;

Anomalías del ojo (p. ej. coloboma);

Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;

Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);

Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago);

Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;

Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

Microftalmia;

Quiste congénito de plexo coroideo;

Agenesia del septum pellucidum;

Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver datos preclínicos de seguridad).

#### Lactancia

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

#### 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 el 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 los riesgos potenciales de engendrar un hijo con un profesional sanitario cualificado.

## Fertilidad

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

## Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

CellCept 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

## Sobredosis:

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato de mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. 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 advertencias especiales y precauciones de uso). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

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 re-circulación enterohepática del fármaco (ver propiedades farmacocinéticas).

## Propiedades Farmacodinámicas:

ATC: L04AA06

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AA: Agentes inmunosupresores selectivos.

### Mecanismo de acción

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

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

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción

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

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C<sub>máx</sub> 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 del MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminación

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

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 microgramo/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la

recirculación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sobredosis).

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 cuando se administra CellCept conjuntamente con ciclosporina (Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:) 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 de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

##### Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC<sub>(0-12)</sub> del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC<sub>(0-12)</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 CellCept.

##### 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 CellCept (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 CellCept 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 CellCept (ver interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

#### Datos preclínicos de seguridad

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

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

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

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

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No debe conservarse a más de 30°C; manténgase en el envase original. Proteger de la luz. 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.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 31 de octubre de 2025.