

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CELLCEPT® 500 mg (Micofenolato de mofetilo)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Caja por 5 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza. 1. DELPHARM MILANO S.R.L, Segrate, Italia Producto terminado
Fabricante, país:	2. ROCHE FARMA S.A., Leganes, España. Producto terminado 3. F. HOFFMANN- LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	M-04-200-L04
Fecha de Inscripción:	15 de octubre de 2004
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Micofenolato de mofetilo	500,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para

La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal.

La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. (En los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante).

La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

Contraindicaciones:

Se han descrito reacciones alérgicas a CellCept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al MMF o al ácido micofenólico (MPA).

CellCept i.v. está contraindicado asimismo en pacientes alérgicos al polisorbato 80.

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

CellCept está contraindicado en mujeres que estén en periodo de lactancia.

Precauciones:

Neoplasias

Como en todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor tienen mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel (ver Reacciones adversas). Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Como en todos los pacientes con un riesgo elevado de cáncer cutáneo, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemia (ver 2.6 Reacciones adversas).

También es posible una reactivación vírica latente, por ejemplo una reactivación de hepatitis B o hepatitis C, o infecciones causadas por poliomavirus. Casos de hepatitis debidos a una reactivación de hepatitis B o hepatitis C han sido reportados en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Entre los pacientes tratados con CellCept se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada con el virus JC, en ocasiones letal. Los casos notificados presentaban factores de riesgo de LEMP, incluidos tratamientos inmunodepresores y trastornos del sistema inmunitario. En los pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada con el virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar el riesgo de nefropatía asociada con el virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada con el virus BK.

Sangre y sistema inmunitario

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. Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja (APSR) en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que

el MMF induce APSR; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y de su combinación en regímenes inmunodepresores.

En algunos casos, la APSR fue reversible tras la reducción posológica o la retirada de CellCept.

Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes trasplantados.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas (ver 2.2.1 Pautas posológicas especiales). Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente (ver Pautas posológicas especiales).

Se debe informar a los pacientes de que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver 2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La vacunación contra la gripe puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las directrices nacionales sobre vacunación antigripal.

Aparato digestivo

Dado que se ha asociado CellCept con un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos algunos casos ocasionales de úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforación, su administración a pacientes con enfermedades activas del tubo digestivo exige especial precaución.

CellCept es un inhibidor de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), por lo que debe evitarse su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), como la enfermedad de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA (por ejemplo: ciclosporina) a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept), o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes (ver 2.6 Reacciones adversas).

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia, (ver Embarazo y 2.5.2 Lactancia).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g dos veces al día (ver Propiedades farmacocinéticas y Pautas posológicas especiales).

Aunque no se considera necesario ajustar la dosis en caso de retardo funcional del injerto renal, sí se debe mantener en estrecha observación a tales pacientes (ver Propiedades farmacocinéticas y Pautas posológicas especiales). No existen datos de receptores de un trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal grave.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Con frecuencia resulta difícil determinar los efectos secundarios asociados al uso de los inmunodepresores, pues han de tenerse en cuenta las enfermedades subyacentes y el uso concomitante de muchos otros medicamentos.

Ensayos clínicos

Los principales efectos adversos relacionados con la administración de CellCept en asociación con ciclosporina y corticosteroides para la prevención del rechazo renal, cardíaco y hepático consisten en diarrea, leucocitopenia, septicemia y vómitos; también se ha observado una incidencia mayor de ciertos tipos de infección, por ejemplo de infecciones oportunistas (ver Advertencias y precauciones). El perfil de efectos adversos ligado a la administración i.v. de CellCept es similar al observado tras su uso por vía oral.

El perfil de seguridad de CellCept en los pacientes tratados por rechazo renal refractario era similar a los observados en los tres estudios clínicos comparativos sobre prevención del rechazo renal con una dosis de 3 g/día. Los principales efectos secundarios notificados con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron CellCept que en los tratados con corticosteroides por vía i.v. fueron diarrea y leucocitopenia, seguidos de anemia, náuseas, dolor abdominal, septicemia, náuseas o vómitos y dispepsia.

Neoplasias malignas

Como ocurre en los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de una pauta inmunodepresora tienen mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel (ver Advertencias y precauciones).

En los estudios clínicos controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático con seguimiento de los pacientes durante al menos 1 año se registraron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,4-1% de los tratados con CellCept (2 o 3 g/día) en asociación con otros inmunodepresores. Entre el 1,6% y el 3,2% de los pacientes sufrieron cáncer cutáneo no melanómico; la tasa de otros tipos de neoplasia maligna fue del 0,7-2,1%. Los datos de seguridad de 3 años en los receptores de un trasplante renal o cardíaco no revelaron cambios inesperados en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos de 1 año. A los receptores de un trasplante hepático se los mantuvo en seguimiento durante 1 año como mínimo, pero menos de 3 años.

En los estudios comparativos sobre rechazo renal refractario, la incidencia de linfomas malignos fue del 3,9%, con un seguimiento medio de 42 meses.

Infecciones oportunistas

Todos los receptores de un trasplante corren un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas, riesgo que aumenta a medida que crece la cantidad de inmunodepresores administrada (ver Advertencias y precauciones). Candidiasis mucocutánea, citomegaloviremia o síndrome por CMV y herpes simple han sido las infecciones

oportunistas más frecuentes con CellCept (2 o 3 g/día) asociado a otros inmunodepresores en el tratamiento de receptores de un trasplante renal (datos correspondientes a la dosis de 2 g), cardíaco o hepático, y seguidos durante un mínimo de 1 año. La proporción de pacientes con citomegaloviremia o síndrome por CMV fue del 13,5%.

Ancianos (≥ 65 años)

En comparación con los adultos jóvenes, los ancianos, sobre todo si reciben CellCept en politerapia inmunodepresora, presentan mayor riesgo de sufrir ciertas infecciones (incluida la enfermedad por CMV con infiltración hística), así como posiblemente también hemorragia digestiva y edema pulmonar (ver Advertencias y precauciones).

Perfil de seguridad de CellCept por vía oral

La tabla siguiente recoge las reacciones adversas notificadas con una incidencia del 10% como mínimo y entre el 3% y el 10% de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados sobre prevención del rechazo de injerto renal (3 estudios, datos de las dosis de 2 y 3 g), un estudio clínico controlado de trasplante cardíaco y otro de trasplante hepático.

Efectos secundarios notificados, observados en un 10% como mínimo y entre el 3% y el 10% de los pacientes tratados con CellCept en asociación con ciclosporina y corticosteroides en estudios clínicos en adultos

Sistema orgánico		Efectos secundarios notificados en los receptores de un trasplante renal (n = 991) *	Efectos secundarios notificados en los receptores de un trasplante cardíaco (n = 289) **	Efectos secundarios notificados en los receptores de un trasplante hepático (n = 277) ***
Efectos secundarios generales	$\geq 10\%$	astenia, fiebre, cefalea, infección, dolor (abdominal, lumbar o torácico), edema, septicemia	astenia, fiebre, escalofríos, cefalea, infección, dolor (abdominal, lumbar o torácico), edema, septicemia	ascitis, astenia, escalofríos, distensión abdominal, fiebre, cefalea, hernia, infección, dolor (abdominal, lumbar o torácico), edema, peritonitis, septicemia
	3 – $<10\%$	quistes (linfocele e hidrocele), distensión abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hernia, malestar general, dolor pélvico	celulitis, quistes (linfocele e hidrocele), distensión abdominal, edema facial, síndrome gripal, hemorragia, hernia, malestar general, dolor cervical, palidez, dolor pélvico	abscesos, celulitis, quistes (linfocele e hidrocele), síndrome gripal, hemorragia, malestar general, dolor cervical

Sistemas hematopoyético y linfático	≥10%	anemia (anemia hipocrómica), leucocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia	anemia (anemia hipocrómica), equimosis, leucocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia	anemia (anemia hipocrómica), leucocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia
	3 – <10%	equimosis, policitemia	petequias, elevación del tiempo de protrombina, elevación del tiempo de tromboplastina	equimosis, pancitopenia, elevación del tiempo de protrombina
Aparato urogenital	≥10%	hematuria, necrosis tubular renal, infección urinaria	disfunción renal (disminución de la función renal, aumento de la creatinina sérica), oliguria, infecciones urinarias	disfunción renal (disminución de la función renal, aumento de la creatinina sérica), oliguria, infecciones urinarias
	3 – <10%	albuminuria, disuria, hidronefrosis, impotencia, pielonefritis, polaquiuria	disuria, hematuria, impotencia, nicturia, insuficiencia renal, polaquiuria, incontinencia urinaria, retención urinaria	insuficiencia renal aguda, disuria, hematuria, insuficiencia renal, edema escrotal, polaquiuria, incontinencia urinaria
Sistema cardiovascular	≥10%	hipertensión arterial	arritmia, bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, hipotensión arterial, derrame pericárdico	hipertensión arterial, hipotensión arterial, taquicardia

	3 – <10%	angina de pecho, fibrilación auricular, hipotensión arterial, hipotensión postural, taquicardia, trombosis, vasodilatación	angina de pecho, arritmias (extrasístoles supraventriculares y ventriculares, aleteo auricular, taquicardia supraventricular y ventricular), fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión postural, hipertensión pulmonar, síncope, vasospasmo, hipertensión venosa	trombosis arterial, fibrilación auricular, arritmias, bradicardia, vasodilatación, síncope
Efectos secundarios metabólicos	≥10%	hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipofosfatemia	acidosis (metabólica o respiratoria), bilirrubinemia, aumento de la urea, aumento de la creatinina, elevaciones enzimáticas (LDH, aminotransferasas), hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, aumento ponderal	bilirrubinemia, aumento de la urea, aumento de la creatinina, trastornos de la cicatrización, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipoproteinemia

	3 – <10%	acidosis (metabólica o respiratoria), elevación de la fosfatasa alcalina, deshidratación, elevaciones enzimáticas (gammaglutamil-transpeptidasa, lactato-deshidrogenasa, aminotransferasas), aumento de la creatinina, hipercalcemia, hiperlipidemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperuricemia, aumento ponderal	trastornos de la cicatrización, elevación de la fosfatasa alcalina, alcalosis, deshidratación, gota, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglucemia, hipoproteinemia, hipofosfatemia, hipovolemia, hipoxia, acidosis respiratoria, sed, adelgazamiento	acidosis (metabólica o respiratoria), elevación de la fosfatasa alcalina, deshidratación, elevaciones enzimáticas (aminotransferasas), hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperfosfatemia, hipervolemia, hiponatremia, hipoxia, hipovolemia, aumento ponderal, adelgazamiento
Aparato digestivo	≥10%	estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos, candidosis bucal	estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos, candidosis bucal	elevación de las pruebas funcionales hepáticas (incl. ASAT, ALAT), anorexia, colangitis, ictericia colestática, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, hepatitis, náuseas y vómitos, candidosis bucal
	3 – <10%	elevación de las pruebas funcionales hepáticas (incl. ASAT, ALAT), anorexia, flatulencia, gastroenteritis, hemorragia digestiva, candidosis gastrointestinal, gingivitis, hiperplasia gingival, hepatitis, íleo, esofagitis, estomatitis	elevación de las pruebas funcionales hepáticas (incl. ASAT, ALAT), anorexia, disfagia, gastroenteritis, gingivitis, hiperplasia gingival, ictericia, melena, esofagitis, estomatitis	disfagia, gastritis, hemorragia digestiva, íleo, ictericia, melena, úlceras bucales, esofagitis, trastornos rectales, úlcera gástrica

Aparato respiratorio	≥10%	tos elevada, disnea, faringitis, neumonía, bronquitis	asma, aumento de la tos, disnea, faringitis, derrame pleural, neumonía, rinitis, sinusitis	atelectasia, tos elevada, disnea, faringitis, derrame pleural, neumonía, sinusitis
	3 – <10%	asma, derrame pleural, edema pulmonar, rinitis, sinusitis	apnea, atelectasia, bronquitis, epistaxis, hemoptisis, hipo, neoplasia, neumotórax, edema pulmonar, aumento de la expectoración, disfonía	asma, bronquitis, epistaxis, hiperventilación, neumotórax, edema pulmonar, candidiasis respiratoria, rinitis
Piel y faneras	≥10%	acné, herpes simple	acné, herpes simple, herpes zoster, exantema	prurito, exantema, sudación
	3 – <10%	alopecia, neoplasia cutánea benigna, dermatitis fúngica, herpes zoster, hirsutismo, prurito, cáncer cutáneo, hipertrofia cutánea (incl. queratosis actínica), sudación, úlceras cutáneas, exantema	neoplasia cutánea benigna, dermatitis fúngica, hemorragia, prurito, cáncer cutáneo, hipertrofia cutánea, úlceras cutáneas, sudación	acné, dermatitis fúngica, hemorragia, herpes simple, herpes zoster, hirsutismo, neoplasia cutánea benigna, úlceras cutáneas, exantema vesiculoampolloso
Sistema nervioso	≥10%	mareos, insomnio, temblor	agitación, ansiedad, confusión, depresión, mareos, hipertonía, insomnio, parestesias, somnolencia, temblor	ansiedad, confusión, depresión, mareos, insomnio, parestesias, temblor
	3 – <10%	ansiedad, depresión, hipertonía, parestesias, somnolencia	convulsiones, inestabilidad emocional, alucinaciones, neuropatía, trastornos del pensamiento, vértigo	agitación, convulsiones, delirio, sequedad de boca, hipertonía, hiperestesia, neuropatía, psicosis, somnolencia, trastornos del pensamiento
Aparato locomotor	≥10%	–	calambres en las extremidades inferiores, mialgias, miastenia	–

	3 <10%	–	artralgias, calambres en las extremidades inferiores, mialgias, miastenia	artralgias	artralgias, calambres en las extremidades inferiores, mialgias, miastenia, osteoporosis
Órganos de los sentidos	≥10%	–		ambliopía	–
	3 <10%	–	ambliopía, cataratas, conjuntivitis	trastornos de la vista, conjuntivitis, sordera, otalgia, hemorragia ocular, acúfenos	trastornos de la vista, ambliopía, conjuntivitis, sordera
Sistema endocrino	≥10%	–		–	–
	3 <10%	–	diabetes mellitus, trastorno paratiroideo (concentración de PTH elevada)	diabetes mellitus, síndrome de Cushing, hipotiroidismo	diabetes mellitus

*(total n = 1.483) ** (total n = 578) *** (total n = 564)

En los tres ensayos clínicos controlados de prevención del rechazo renal, los pacientes que recibieron 2 g/día de CellCept presentaron un perfil global de seguridad más favorable que los tratados con una dosis de 3 g.

Experiencia tras la comercialización

Infecciones:

En ocasiones se han notificado infecciones potencialmente mortales, como meningitis y endocarditis infecciosas; también se ha observado una incidencia mayor de ciertos tipos de infección, como tuberculosis e infecciones micobacterianas atípicas.

Entre los pacientes tratados con CellCept se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), en ocasiones letal. Los casos notificados presentaban factores de riesgo de LEMP, incluidos tratamientos inmunodepresores y trastornos del sistema inmunitario.

Se ha observado nefropatía asociada con el virus BK en pacientes tratados con CellCept. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja (APSR) e hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores.

En pacientes tratados con CellCept se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

Trastornos congénitos:

En la post-comercialización, se han notificado casos de malformaciones congénitas en los hijos de pacientes de sexo femenino expuestas a CellCept en combinación con otros inmunodepresores durante el embarazo (ver Embarazo).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Se han referido casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas al micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre de embarazo (ver Embarazo).

Trastornos gastrointestinales:

Colitis (en ocasiones por CMV), pancreatitis, casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Se han observado 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.

Otras reacciones adversas observadas tras la comercialización de CellCept son similares a las registradas en los estudios clínicos controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático.

Posología y modo de administración:

Consúltase la ficha técnica completa de los corticosteroides y de la ciclosporina o del tacrolimus, que se usan en combinación con CellCept.

Dosis habitual para la prevención del rechazo renal

El inicio de la administración de CellCept por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. En los receptores de un trasplante renal se recomienda una dosis oral o i.v. de 1 g (duración de la infusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Aunque en los estudios clínicos la dosis de 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) fue eficaz y bien tolerada, no demostró ser más eficaz en el trasplante renal. En los pacientes tratados con 2 g/día de CellCept, el perfil global de seguridad era más favorable que en los que habían recibido 3 g/día.

Dosis habitual para la prevención del rechazo cardíaco

El inicio de la administración de CellCept por vía oral debe realizarse en los 5 días siguientes al trasplante. En los receptores de un trasplante cardíaco se recomienda una dosis oral o i.v. de 1,5 g (duración de la infusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Dosis habitual para la prevención del rechazo hepático

Se debe administrar CellCept IV durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de CellCept oral, tan pronto como ésta sea tolerada. En los receptores de un trasplante hepático se recomienda una dosis i.v. de 1 g (duración de la infusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) o una dosis oral de 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Dosis habitual para el tratamiento del primer episodio de rechazo y del rechazo refractario del injerto renal

Como tratamiento del primer rechazo o del rechazo refractario se recomienda una dosis oral o i.v. de 1,5 g (duración de la infusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Administración oral (ver Propiedades farmacocinéticas, Absorción)

La dosis inicial de CellCept debe administrarse lo antes posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo:

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del 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 con CellCept. No hay fundamentos para ajustar la dosis de CellCept tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con neutrocitopenia

En caso de neutrocitopenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), debe interrumpirse la administración de CellCept o reducirse la dosis (ver 2.4 Advertencias y Precauciones).

Uso en geriatría

Para los ancianos son también adecuadas las dosis orales recomendadas de 1 g dos veces al día en el trasplante renal y de 1,5 g dos veces al día en el trasplante cardíaco y hepático (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia renal grave

En los receptores de un trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), fuera del postrasplante inmediato o después del tratamiento del rechazo agudo o refractario, deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

No existen datos de receptores de un trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con retardo funcional del injerto renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de retardo funcional del injerto renal (ver 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los receptores de un trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático (ver 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

No existen datos de receptores de un trasplante cardíaco con hepatopatía parenquimatosa grave.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Aciclovir: Se han observado concentraciones plasmáticas de MPAG –el glucurónido fenólico del MPA– y aciclovir más altas tras la administración simultánea de MMF y aciclovir que con cualquiera de ambos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir o sus profármacos, por ejemplo valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambos fármacos.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP): Se ha observado un descenso en la exposición al MPA cuando se coadministra CellCept con antiácidos, como hidróxido de magnesio y de aluminio, e IBP, como lansoprazol y pantoprazol. Comparadas las tasas de rechazo del trasplante o de pérdida del injerto de los pacientes tratados con CellCept e IBP frente a las de los que no tomaron IBP, no se observaron diferencias significativas. Estos datos permiten extrapolar este resultado a todos los antiácidos, dado que el descenso en la exposición observado cuando CellCept se administró conjuntamente con hidróxido de

magnesio y de aluminio es considerablemente menor al descenso observado cuando se coadministró con IBP.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de MMF a sujetos sanos tratados previamente con tres dosis diarias de 4 g de colestiramina durante 4 días, el ABC de MPA disminuyó en un 40%. La administración concomitante de micofenolato mofetilo con colestiramina o fármacos que interfieran en la circulación enterohepática exige especial precaución (ver Advertencias y Precauciones).

Ciclosporina A: El MMF no alteraba la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA). Sin embargo, la CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA de un 30-50 % en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes tratados con sirolimús o belatacept y dosis similares de CellCept. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (ver Advertencias y precauciones).

Fármacos que afectan a la glucuronidación: La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a este (por ejemplo: se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA del 35 % con la administración concomitante de isavuconazol). Así pues, se recomienda actuar con cautela cuando se administren estos fármacos concomitantemente con CellCept.

Sirolimus: CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA del 30-50% en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes tratados con sirolimus o belatacept y CellCept en dosis similares. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y CellCept se tradujo en una disminución de la concentración de MPA de aproximadamente el 30%. El telmisartán modifica la eliminación del MPA al aumentar la expresión del PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas de tipo γ), lo que a su vez hace que aumente la expresión de UGT1A9 y su actividad. Cuando se compararon las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de eventos adversos de los pacientes tratados con CellCept con y sin administración concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con MMF por vía oral y ganciclovir por vía i.v. en las dosis recomendadas, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del MMF (ver Propiedades farmacocinéticas y Advertencias y precauciones) y del ganciclovir, cabe prever que la administración simultánea de estos dos fármacos –que compiten por los mecanismos de la secreción tubular– incrementará las concentraciones de MPAG y ganciclovir. No es de esperar ningún cambio importante en la farmacocinética del MPA, y tampoco es preciso ajustar la dosis de MMF. Se debe mantener en estrecha vigilancia a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o sus profármacos, por ejemplo valganciclovir.

Anticonceptivos orales: Un estudio sobre la administración conjunta de CellCept (1 g dos veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0,02-0,04 mg) y levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05-0,10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de CellCept sobre las concentraciones séricas de progesterona, LH y FSH, lo cual indica que CellCept no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente significativo al coadministrar CellCept (ver Mujeres y hombres con posibilidad de procrear).

Rifampicina: En un único paciente con trasplante de corazón y pulmón se ha observado, tras la corrección por la dosis, un descenso del 70% en la exposición al MPA ($ABC_{0-12\text{ h}}$) con la administración concomitante de rifampicina. Por consiguiente, se recomienda vigilar la exposición al MPA y ajustar debidamente las dosis de CellCept para mantener la eficacia clínica cuando se administren ambos fármacos a la vez.

Tacrolimus: La exposición al tacrolimus administrado simultáneamente con CellCept no afectaba al ABC o la $C_{\text{máx}}$ de MPA en los receptores de un trasplante hepático. Los resultados de un estudio reciente en receptores de un trasplante renal han sido similares.

En los receptores de un trasplante renal, la concentración de tacrolimus no parecía experimentar cambios por el uso de CellCept.

Sin embargo, en pacientes receptores de un trasplante hepático en fase estable se registró un aumento del ABC de tacrolimus del orden del 20% cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolimus.

Los antibióticos que eliminan bacterias intestinales productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir en la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que da lugar a una exposición sistémica al MPA reducida (ver Advertencias y precauciones generales, Interacciones).

Se dispone información concerniente a los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico: Se han notificado reducciones de la concentración predosis (valle) de MPA del 54% en receptores de un trasplante renal en los días inmediatamente siguientes al comienzo de la administración de ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico. El efecto tendía a disminuir a medida que proseguía el tratamiento antibiótico y desaparecía tras su retirada. La variación de la concentración predosis no necesariamente refleja con exactitud cambios en la exposición general al MPA, por lo que no está clara la importancia clínica de estas observaciones.

Norfloxacino y metronidazol: El norfloxacino en combinación con metronidazol redujo el $ABC_{0-48\text{ h}}$ del MPA en un 30% después de administrar una dosis única de CellCept. No se ha observado un efecto similar en la exposición sistémica al MPA al administrar cualquiera de estos antibióticos por separado.

Trimetoprim y sulfametoxazol: No se ha observado ningún efecto en la exposición sistémica al MPA (ABC , $C_{\text{máx}}$) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Otras interacciones: Tras la coadministración de probenecida y MMF a monos, se triplicó el valor del ABC de MPAG. Es de suponer, por tanto, que otros fármacos con secreción tubular renal puedan competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

La administración simultánea de sevelamer y CellCept en adultos y niños reducía la $C_{\text{máx}}$ y el ABC_{0-12} de MPA en un 30% y un 25%, respectivamente. Estos datos denotan que el sevelamer y otros quelantes de fosfato sin calcio deben administrarse preferentemente 2 horas después de CellCept para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA.

Vacunas vivas: Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas vivas. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir (ver Advertencias y precauciones).

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de procrear que no utilicen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (ver Contraindicaciones). Se produjeron

malformaciones (incluidas la anoftalmía, la agnasia y la hidrocefalia) en la primera generación descendiente de ratas hembra tratadas con dosis orales de micofenolato mofetilo sin signos de toxicidad materna (Ver Trastornos de la fertilidad). No se observó ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho tratadas con micofenolato mofetilo.

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con CellCept, las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas han de tener un resultado negativo en prueba de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml. La segunda prueba debe realizarse 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo durante las visitas de seguimiento habituales. Se comentarán con la paciente los resultados de todas las pruebas de embarazo. Se debe indicar a las pacientes que consulten inmediatamente al médico en caso de embarazo.

Anticoncepción

Mujeres

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de procrear que no utilicen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (ver Contraindicaciones).

Antes de comenzar el tratamiento, las pacientes con posibilidad de concebir han de saber que existe un riesgo elevado de aborto y de malformaciones congénitas, y tienen que recibir asesoramiento respecto a la prevención y la planificación del embarazo. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar simultáneamente dos métodos anticonceptivos fiables, incluido al menos un método que sea sumamente efectivo, antes de comenzar el tratamiento con CellCept, durante el mismo y durante 6 semanas después de suspender el tratamiento, a no ser que se opte por la abstinencia como método de anticoncepción.

Varones

Actualmente, los datos clínicos sobre la exposición paterna a CellCept son limitados. Estos datos no indican un riesgo elevado de malformaciones o de aborto después de la exposición paterna al micofenolato.

Los datos preclínicos muestran que la dosis de micofenolato que un varón puede transferir a través del semen a su compañera posiblemente embarazada es 30 veces menor que la concentración sin efectos teratógenos en animales, y 200 veces menor que la menor concentración teratógena en animales. Así pues, se considera que el riesgo de daño a través del semen es insignificante. Sin embargo, se han observado efectos genotóxicos en estudios en animales con exposiciones aproximadamente 2,5 veces superiores a la exposición terapéutica humana. Por lo tanto, el riesgo de efectos genotóxicos sobre los espermatozoides no puede descartarse completamente.

Puesto que no hay suficientes datos para descartar el riesgo de daño para el feto concebido durante el tratamiento o directamente después del tratamiento del padre, se aconseja adoptar la siguiente medida preventiva: se recomienda que los varones sexualmente activos o sus compañeras utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento del varón y durante al menos 90 días después de concluirlo.

Embarazo

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutágena y teratógena (v. 2.3 Contraindicaciones). CellCept es un teratógeno humano, con un riesgo elevado de aborto espontáneo (principalmente en el primer trimestre) y de malformaciones congénitas en caso de exposición materna durante el embarazo (v. 2.6.2 Reacciones adversas, Poscomercialización). En la literatura médica, se ha señalado que el riesgo de aborto espontáneo es del 45-49 % después de la exposición al micofenolato mofetilo, en

comparación con una tasa notificada del 12-33 % en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que recibieron tratamiento con otros inmunodepresores.

En la literatura publicada, se han referido casos de malformaciones congénitas (incluidas malformaciones múltiples en recién nacidos individuales) en el 23-27 % de los recién nacidos vivos que estuvieron expuestos al micofenolato mofetilo durante la gestación. En comparación, se calcula que el riesgo de malformaciones es de aproximadamente el 2 % de los recién nacidos vivos de la población general y del 4-5 % en el caso de las pacientes receptoras de un trasplante de órganos sólidos tratadas con inmunodepresores distintos del micofenolato mofetilo.

Las malformaciones notificadas con mayor frecuencia desde la comercialización en hijos de pacientes expuestas al micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo fueron las siguientes:

Malformaciones faciales, como labio leporino, fisura palatina, micrognatia e hipertelorismo orbitario;

Anomalías del oído (por ejemplo: oído externo o medio formado anormalmente o ausente) y del ojo (por ejemplo: coloboma, microftalmia);

Malformaciones de los dedos (por ejemplo: polidactilia, sindactilia, braquidactilia);

Anomalías cardíacas, como la comunicación interauricular e interventricular;

Malformaciones esofágicas (por ejemplo: atresia esofágica);

Malformaciones del sistema nervioso (como la espina bífida).

Estos datos son coherentes con estudios teratológicos realizados en ratas y conejos en los que se produjeron resorpciones y malformaciones fetales en ausencia de toxicidad materna (ver Teratogenicidad).

Parto: no se ha estudiado la seguridad del uso de CellCept durante el parto.

Lactancia

Se ignora si este medicamento se excreta en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, CellCept está contraindicado durante la lactancia.

Aunque no se conozca la importancia que pueda tener para el ser humano, en estudios realizados en ratas han demostrado que el MMF se excreta con la leche.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis:

Se han descrito casos de sobredosis de MMF en ensayos clínicos y tras la comercialización. En muchos de estos casos no se notificó ningún acontecimiento adverso. En los casos de sobredosis en los que se notificaron acontecimientos adversos, éstos se hallaban dentro del perfil de seguridad conocido del fármaco.

Una sobredosis de MMF podría conducir a una depresión excesiva del sistema inmunitario y un aumento del riesgo de infección y mielodepresión (ver 2.4 Advertencias y precauciones). Si se desarrolla neutrocitopenia, debe suspenderse la administración de CellCept o reducirse la dosis (ver Advertencias y precauciones).

El MPA no se elimina por hemodiálisis. Sin embargo, con concentraciones plasmáticas altas de MPAG (> 100 µg/ml) se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. El MPA puede extraerse potenciando la excreción del fármaco con secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina (ver Propiedades farmacocinéticas).

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L04AA06 Agentes inmunosupresores selectivos

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), e inhibe, por tanto, la síntesis de novo de los nucleótidos de la guanosina. El mecanismo por el que el MPA inhibe la actividad enzimática de la IMPDH parece estar relacionado con la capacidad del MPA para mimetizar la estructura tanto de la coenzima NAD (nicotinamida-adenín-dinucleótido) como de una molécula de agua con actividad catalítica. Queda así impedida la oxidación de IMP a 5'-monofosfato de xantosina, el paso principal en la biosíntesis de novo de los nucleótidos de la guanosina. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células, toda vez que para la proliferación de los linfocitos T y B es fundamental la síntesis de novo de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías de rescate.

Ensayos clínicos / Eficacia

En el marco de los ensayos clínicos, CellCept se ha administrado en asociación con los fármacos enumerados seguidamente para la prevención de episodios de rechazo renal, cardíaco y hepático: globulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina y corticosteroides. También se ha administrado CellCept junto con ciclosporina y corticosteroides para el tratamiento del rechazo renal refractario. Antes del tratamiento con CellCept, los pacientes pueden haber recibido asimismo globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica u OKT3. CellCept se ha utilizado también junto con daclizumab y tacrolimus en los ensayos clínicos.

Prevención del rechazo del injerto

La seguridad y la eficacia de CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo se ha estudiado en a) tres ensayos multicéntricos, aleatorizados y de doble ciego en receptores de un trasplante renal; b) un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego en receptores de un trasplante cardíaco y c) un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego en receptores de un trasplante hepático.

Trasplante renal

En los tres estudios se compararon dos dosis de CellCept oral (1 g y 1,5 g, dos veces al día ambas dosis) con azatioprina (2 estudios) y placebo (1 estudio) en la administración junto con ciclosporina y corticosteroides para prevenir el rechazo agudo.

La variable principal de la eficacia era la proporción de pacientes en cada grupo en los que el tratamiento fracasaba dentro de los 6 meses siguientes al trasplante (el fracaso definido como rechazo agudo demostrado mediante biopsia durante el tratamiento o el fallecimiento del paciente, la pérdida del injerto o la terminación temprana del estudio por cualquier causa sin rechazo previo demostrado mediante biopsia). CellCept se estudió en las tres pautas siguientes: 1) inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides; 2) MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides, y 3) MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina redujo (nivel de significación estadística: < 0,05) la incidencia del fracaso terapéutico dentro de los primeros 6 meses tras el trasplante. En las tablas siguientes se resumen los resultados de estos estudios. De los pacientes que abandonaron prematuramente el tratamiento se efectuó el seguimiento para conocer si fallecían o perdían el injerto; la incidencia acumulativa de pérdida del injerto y fallecimiento del paciente se resume separadamente. De los pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento no se efectuó el seguimiento para el registro del rechazo agudo tras la terminación. Hubo más suspensiones del tratamiento (sin rechazo previo demostrado mediante biopsia, fallecimiento o pérdida del injerto) en los grupos de CellCept

que en los de control; la tasa más alta se registró en el grupo de CellCept tratado con 3 g/día. Así pues, las tasas de rechazo agudo pueden ser subestimaciones, sobre todo en el grupo que recibió 3 g/día de CellCept.

Estudios de Incidencia del fracaso del trasplante renal terapéutico (rechazo demostrado mediante biopsia o terminación temprana por cualquier causa)

Estudio EE.UU.*	CellCept 2 g/día (n = 167 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 166 pacientes)	Azatioprina 1-2 mg/kg/día (n = 166 pacientes)
Tasa total de fracaso terapéutico	31,1%	31,3%	47,6%
Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	9,6%	12,7%	6,0%
Rechazo demostrado mediante biopsia durante el tratamiento	19,8%	17,5%	38,0%

* Inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides

** No están incluidos el fallecimiento del paciente y la pérdida del injerto como causa de terminación temprana del estudio

Estudio Europa/Canadá/Australia*	CellCept 2 g/día (n = 173 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 164 pacientes)	Azatioprina 100-150 mg/día (n = 166 pacientes)
Tasa total de fracaso terapéutico	38,2%	34,8%	50,0%
Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	13,9%	15,2%	10,2%
Rechazo demostrado mediante biopsia durante el tratamiento	19,7%	15,9%	35,5%

* MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides

** No están incluidos el fallecimiento del paciente y la pérdida del injerto como causa de terminación temprana del estudio

Estudio Europa*	CellCept 2 g/día (n = 165 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
Tasa total de	30,3%	38,8%	56,0%

fracaso terapéutico			
Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	11,5%	22,5%	7,2%
Rechazo demostrado mediante biopsia durante el tratamiento	17,0%	13,8%	46,4%

* MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides

** No están incluidos el fallecimiento del paciente y la pérdida del injerto como causa de terminación temprana del estudio

En el cuadro siguiente se presenta la incidencia acumulativa de pérdida del injerto y fallecimiento del paciente a los 12 meses. No se apreció ninguna ventaja de CellCept en cuanto a pérdida del injerto y fallecimiento del paciente. Numéricamente se alcanzaron mejores resultados en los pacientes tratados con CellCept en una dosis de 2 g/día o 3 g/día que en los pacientes de control de los tres estudios. En dos de los tres estudios se registraron mejores resultados con 2 g/día que con 3 g/día de CellCept. En los pacientes de todos los grupos que terminaron el tratamiento precozmente, el resultado en cuanto a pérdida del injerto y fallecimiento al cabo de 1 año fue desfavorable.

Estudios de trasplante renal
Incidencia acumulativa y combinada de pérdida del injerto y muerte del paciente a los 12 meses

Estudio	CellCept 2 g/día	CellCept 3 g/día	Control (azatioprina o placebo)
EE.UU.	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Australia	11,7%	11,0%	13,6%

Trasplante cardíaco

Se realizó un estudio de doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, con comparación de grupos paralelos, en receptores de un trasplante cardíaco primario. La cifra total de pacientes incluidos en el estudio fue de 650; 72 no recibieron el fármaco ensayado en ningún momento y 578 lo recibieron. Se administró a los pacientes 1,5 g de CellCept dos veces al día (n = 289) o 1,5-3 mg/kg/día de azatioprina (n = 289) en asociación con ciclosporina o corticosteroides como tratamiento inmunodepresor de mantenimiento. Las dos variables principales de valoración de la eficacia fueron: 1) proporción de pacientes que, tras el trasplante, sufrieron al menos un episodio de rechazo endomiocárdico demostrado mediante biopsia con afectación hemodinámica, fueron retrasplantados o fallecieron dentro de los 6 primeros meses y 2) proporción de pacientes que fallecieron o fueron retrasplantados durante los primeros 12 meses tras el trasplante. Se efectuó el seguimiento de los pacientes que habían abandonado prematuramente el tratamiento con el fin de registrar si se producía el rechazo del aloinjerto durante un periodo de 6 meses o el fallecimiento durante un periodo de 1 año.

1. Rechazo: No se detectó ninguna diferencia entre CellCept y azatioprina (AZA) en cuanto a rechazo demostrado mediante biopsia con afectación hemodinámica (ver cuadro siguiente).

Rechazo a los 6 meses

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA n = 323	CellCept n = 327	AZA n = 289	CellCept n = 289
Rechazo demostrado mediante biopsia con afectación hemodinámica*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Afectación hemodinámica se produjo en caso de darse alguno de los criterios siguientes: presión de enclavamiento capilar pulmonar ≥ 20 mm o aumento del 25%; índice cardíaco $< 2,0$ l/min/m² o disminución del 25%; fracción de expulsión $\leq 30\%$; saturación de oxígeno de la arteria pulmonar $\leq 60\%$ o disminución del 25%; presencia de galope ventricular (S3); fracción de expulsión $\leq 20\%$ o disminución del 25%; necesidad de apoyo inotrópico para controlar el estado clínico.

2. Supervivencia: No hubo diferencias estadísticamente significativas de fallecimientos y trasplantes entre los pacientes de los estudios que recibieron MMF y los tratados con AZA. En los pacientes que recibieron la medicación en estudio, el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% de la diferencia de fallecimientos y trasplantes era de 0,9 al cabo de 1 año, lo cual indica que el MMF fue superior a la AZA en estos pacientes (ver cuadro siguiente).

Muerte o trasplante al cabo de 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA n = 323	CellCept n = 327	AZA n = 289	CellCept n = 289
Muerte o trasplante	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Diferencia ponderada de los tratamientos	2,6%		5,3%	
Límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% unilateral	-2,5%		+0,9%	

Trasplante hepático

En 16 centros de EE.UU., 2 de Canadá, 4 de Europa y 1 de Australia, se realizó un estudio de doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, con comparación de grupos paralelos, en receptores de un trasplante hepático primario. La cifra total de pacientes incluidos era de 565, de los que 564 recibieron el medicamento en estudio. Se les administró 1 g de CellCept i.v. dos veces al día hasta 14 días seguido de 1,5 g de CellCept oral dos veces al día, o 1-2 mg/kg/día de azatioprina i.v. seguido de 1-2 mg/kg/día de azatioprina oral, en asociación con ciclosporina y corticosteroides como tratamiento inmunodepresor de mantenimiento. Las dos variables principales de valoración fueron: 1) proporción de pacientes que experimentaban uno o más episodios de rechazo demostrados mediante biopsia y tratados o muerte/retrasplante en los 6 primeros meses tras el trasplante y 2) proporción de pacientes

que experimentaban pérdida del injerto (muerte o retrasplante) en los primeros 12 meses tras el trasplante. Durante 1 año se efectuó el seguimiento de los pacientes que habían abandonado prematuramente el tratamiento con el fin de registrar si se producía el rechazo del aloinjerto o la pérdida del injerto (muerte o retrasplante). Resultados: En los análisis principales (población con intención de tratar), CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina fue superior a la azatioprina para prevenir el rechazo agudo ($p = 0,025$) y equivalente a la azatioprina en la supervivencia.

Rechazo a los 6 meses/
Muerte o retrasplante al cabo de 1 año

	AZA n = 287	CellCept n = 278
Rechazo demostrado mediante biopsia y tratado a los 6 meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Muerte o retrasplante al cabo de 1 año	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Tratamiento del rechazo refractario

Se realizó un estudio comparativo, abierto y aleatorizado con MMF en una dosis de 3 g/día y corticosteroides por vía i.v. en 150 pacientes que habían sido sometidos a trasplante renal y presentaban rechazo celular agudo y refractario del aloinjerto. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes todavía vivos con el injerto funcionando 6 meses después de iniciado el estudio.

Resultados: La incidencia de pérdida del injerto en el grupo de control fue inesperadamente bajo. El análisis principal, basado en la prueba de la razón de probabilidad secuencial, mostraba una tendencia hacia una mayor supervivencia del injerto en el grupo de MMF ($p = 0,081$). Un análisis secundario, en el que se aplicó la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel (no ajustada por monitorización secuencial), indicaba una reducción del 45% en la incidencia de pérdida del injerto o fallecimiento después de 6 meses de iniciado el estudio en el grupo de MMF ($p = 0,062$).

Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses

	Corticosteroides i.v. n = 73	CellCept n = 77
Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

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

La farmacocinética del MMF se ha estudiado en receptores de un trasplante renal, cardíaco y hepático.

En general, el perfil farmacocinético del MPA es similar en los receptores de un trasplante renal o cardíaco. En el postrasplante inmediato, los receptores de un trasplante hepático tratados con una dosis oral de 1,5 g o intravenosa de 1 g de MMF presentan concentraciones de MPA similares a las de los receptores de un trasplante renal tratados con una dosis oral o i.v. de 1 g de MMF.

Absorción

Tras su administración oral o i.v., el MMF se absorbe rápida y ampliamente y sufre una metabolización presistémica completa a MPA, su metabolito activo. La biodisponibilidad media del MMF tomado por vía oral, determinada a partir del ABC de MPA, es del 94% con respecto a la alcanzada tras su administración i.v. El MMF es detectable sistémicamente durante la infusión i.v.; en cambio, tras su administración oral permanece por debajo del límite de cuantificación (0,4 µg/mL).

En el postrasplante inmediato (< 40 días), los receptores de un trasplante renal, cardíaco o hepático presentaban valores medios de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de MPA en torno al 30% y el 40%, respectivamente, menores que en el postrasplante tardío (3-6 meses después del trasplante). Tras la infusión i.v. a la velocidad recomendada de 1 g de CellCept dos veces al día a receptores de un trasplante renal, el ABC de MPA en el postrasplante inmediato era comparable al observado tras la administración oral. En los receptores de un trasplante hepático, la administración i.v. de 1 g de CellCept dos veces al día, seguida de 1,5 g por vía oral dos veces al día, se tradujo en unos valores de ABC de MPA similares a los observados en los receptores de un trasplante renal tratados con 1 g de CellCept dos veces al día.

Los alimentos no influían en el grado de absorción (ABC de MPA) del MMF administrado en dosis de 1,5 g dos veces al día a receptores de un trasplante renal. En cambio, la $C_{m\acute{a}x}$ de MPA disminuía en un 40% en presencia de alimentos.

Equivalencia de las formulaciones orales

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formulaciones de administración oral de CellCept. Se ha demostrado que 2 comprimidos de 500 mg son bioequivalentes a 4 cápsulas de 250 mg.

Distribución

Habitualmente, se observan aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA al cabo de 6-12 horas de la administración, lo cual denota la existencia de recirculación enterohepática. Con la administración simultánea de colestiramina (4 g tres veces al día), el ABC de MPA disminuye en torno al 40%, lo que es indicativo de una interrupción de la recirculación enterohepática.

En concentraciones clínicamente relevantes, la unión del MPA a la albúmina plasmática es del 97%.

Metabolismo

El MPA es conjugado principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9) para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG vuelve a convertirse en MPA libre durante la recirculación enterohepática. También se forma un acilglucurónido (AcMPAG) menor. El AcMPAG es farmacológicamente activo y se sospecha que es responsable de algunos efectos secundarios del MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminación

Tras la administración oral de MMF radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada era completa; un 93% de la dosis se recuperaba en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte (aproximadamente un 87%) de la dosis se excreta con la orina en forma de MPAG. La cantidad de fármaco excretada con la orina en forma de MPA es insignificante (< 1% de la dosis).

En las concentraciones habituales con el uso clínico de CellCept, el MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis. En cambio, sí se eliminan pequeñas cantidades de MPAG cuando sus concentraciones plasmáticas son altas (> 100 µg/ml). Al interferir en la circulación enterohepática del medicamento, secuestradores del ácido biliar, como la colestiramina, reducen el ABC de MPA (ver 2.7 Sobredosis).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) y la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2) intervienen en la disposición del MPA; las isoformas de los OATP, la MRP2 y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados a la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) también puede transportar el MPA, aunque parece ser que su contribución se limita al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportes de aniones orgánicos renales.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal grave

En un estudio con dosis orales únicas de MMF (6 sujetos por grupo), los valores medios del ABC de MPA en los pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) fueron un 28-75% más altos que los valores medios en individuos sanos normales o en pacientes con menor grado de insuficiencia renal. Sin embargo, el valor medio del ABC de MPAG tras una dosis única fue 3-6 veces más alto en los pacientes con insuficiencia renal grave que en los que presentaban insuficiencia 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 MMF a pacientes con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con retardo funcional del injerto renal

En los pacientes con retardo funcional del injerto renal, el valor medio del ABC₀₋₁₂ de MPA era comparable al observado en los pacientes sin un retardo tal. Es posible que se produzca un aumento transitorio de la fracción libre y de la concentración plasmática de MPA en los pacientes con retardo funcional del injerto renal. Ahora bien, no parece ser necesario ajustar la dosis de CellCept (ver 2.2.1 Pautas posológicas especiales). El valor medio del ABC₀₋₁₂ de MPAG era 2-3 veces mayor que en los pacientes sin retardo funcional del injerto renal.

En los pacientes con trasplante renal primario no funcionante se produjo acumulación plasmática de MPAG; de MPA no se produjo acumulación o ésta fue mucho menor.

Pacientes con insuficiencia hepática

En general, las características farmacocinéticas del MPA y el MPAG experimentaron relativamente pocos cambios por lesiones del parénquima hepático tras la administración oral o i.v. de MMF a voluntarios con cirrosis alcohólica. Los efectos de la hepatopatía en estos procesos dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Es posible que una hepatopatía con afectación predominantemente biliar, como la cirrosis biliar primaria, pueda tener un efecto diferente.

Ancianos (≥ 65 años)

No se ha realizado una evaluación cabal de la farmacocinética en los ancianos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los más afectados en los estudios de toxicología efectuados con el MMF en ratas, ratones, perros y primates. Estos efectos se produjeron con una exposición sistémica equivalente o inferior a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día para los receptores de un trasplante renal. En el perro se observaron efectos gastrointestinales con una exposición sistémica equivalente o inferior a la exposición clínica con las dosis recomendadas. También se observaron en los primates efectos gastrointestinales y renales indicativos de deshidratación con la dosis más alta (exposición sistémica equivalente o superior a la exposición clínica). La toxicidad preclínica del MMF parece concordar con los efectos adversos observados en los estudios clínicos humanos, los cuales aportan ahora una información toxicológica más relevante para los pacientes (ver 2.6 Reacciones adversas).

Trastornos de la fertilidad

El MMF no afectaba a la fertilidad de ratas macho en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica con esta dosis es 2-3 veces superior a la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y 1,3-2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco. En un estudio de la fertilidad y la reproducción en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (anoftalmía, agnatia e hidrocefalia) en la primera generación de crías en ausencia de toxicidad en las madres. La exposición sistémica con esta dosis representaba unas 0,5 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y unas 0,3 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco. Ni en las madres ni en la generación siguiente se observaron efectos sobre la fertilidad y la reproducción.

Teratogenicidad

En estudios teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorción fetal y malformaciones en las ratas con una dosis de 6 mg/kg/día (anoftalmía, agnatia e hidrocefalia) y en los conejos con una dosis de 90 mg/kg/día (anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia cardíaca y ectopia renal, así como hernia diafragmática y umbilical), en ausencia de toxicidad en las madres. La exposición sistémica con esta dosis es aproximadamente equivalente o inferior a 0,5 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y unas 0,3 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco ver 2.5.1 Embarazo.

Otros efectos

El MMF no fue tumorígeno en los modelos experimentales. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogenicidad en animales fue 2-3 veces superior a la exposición sistémica (ABC o $C_{máx}$) en los receptores de un trasplante renal con la dosis clínica recomendada de 2 g/día y 1,3-2 veces superior a la exposición sistémica (ABC o $C_{máx}$) en los receptores de un trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día. Los resultados de dos pruebas de genotoxicidad (linfoma/timidina-cinasa en el ratón y aberraciones cromosómicas en micronúcleos de ratón) mostraban la posibilidad de que el MMF cause inestabilidad cromosómica en dosis fuertemente citotóxicas. Otros ensayos de genotoxicidad (mutación bacteriana, conversión génica y reconversión mitótica en levadura aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino) no revelaron actividad mutágena.

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

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Administración oral de CellCept

Se ha demostrado que el micofenolato mofetilo tiene efectos teratogénos (ver 2.5.2 Embarazo), en consecuencia, los comprimidos recubiertos y las cápsulas de CellCept no deben triturarse ni abrirse. Los pacientes deben evitar la inhalación o el contacto de la piel o las mucosas con el polvo contenido en las cápsulas de CellCept. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua corriente.

Todo producto no utilizado y todo material de desecho deben eliminarse según la normativa local pertinente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2019.

