



RESUMEN DE CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CELLCEPT® 500 mg (Micofenolato de mofetilo)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por por 5 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza. 1. DELPHARM MILANO S.R.L., Segrate, Italia. 2. RECIPHARM LEGANES, S.L.U., Leganés, España.
Fabricante, país:	Producto terminado
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 30 °C.

Indicaciones terapéuticas

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina 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 una hipersensibilidad conocida al MMF o al ácido micofenólico (MPA).

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver 2.5.2 Embarazo).

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (ver 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear).

CellCept está contraindicado en mujeres que estén en periodo de lactancia (ver 2.5.3 Lactancia).

Precauciones

Neoplasias

Como en todos los tratamientos inmunosupresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunosupresor tienen mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión 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 inmunosupresión 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 inmunosupresores y trastornos del sistema inmunitario. En los pacientes inmunocomprometidos, 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 inmunosupresión 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 inmunosupresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce APSR; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunosupresores y de su combinación en regímenes inmunosupresores. En algunos casos, la APSR fue reversible tras la reducción posológica o la retirada de CellCept. Ahora bien, la reducción de la inmunosupresión 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 (RAN $<1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de suspender la administración de CellCept.

Vacunación

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. 2.8 Interacciones 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 inmunosupresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA (por ejemplo: ciclosporina) a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: tacrolimus, sirolimus, belatacept), o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. El seguimiento farmacoterapéutico del MPA puede ser adecuado cuando se cambie el tratamiento de combinación o para garantizar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunitario (por ejemplo: riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o retirada de un medicamento con interacciones).

Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, sevelámero, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que

pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept (ver 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El sevelámero y otros quelantes de fosfato sin calcio deben tomarse 2 horas después de CellCept para minimizar la repercusión en la absorción del MPA.

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

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus.

Poblaciones especiales

Población geriátrica

Los pacientes geriátricos 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).

Embarazo y lactancia materna

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Donación de semen

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de suspender la administración de CellCept..

Materiales educativos

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

Advertencias especiales y precauciones de uso

VER PRECAUCIONES

Efectos indeseables

El perfil de seguridad que se presenta en este apartado se basa en los datos obtenidos tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización.

Ensayos clínicos

Se calcula que un total de 1557 pacientes recibieron CellCept durante los ensayos clínicos fundamentales en la prevención del rechazo agudo del injerto. De ellos, 991 fueron incluidos en los estudios del trasplante renal ICM1866, MYC022 y MYC023 agrupados, 277 fueron incluidos en el estudio del trasplante hepático MYC2646 y 289 fueron incluidos en el estudio del trasplante cardíaco MYC1864. Los pacientes de todos los grupos de estudio también recibieron ciclosporina y corticosteroides.

Entre las reacciones adversas más frecuentes o más graves asociadas a la administración de CellCept en los ensayos fundamentales se encontraban la diarrea, la leucopenia, la septicemia y los vómitos. También se ha observado una incidencia mayor de ciertos tipos de infección, por ejemplo, de infecciones oportunistas (ver 2.4 Advertencias y precauciones y 3.1.2 Ensayos Clínicos/Eficacia).

En los tres ensayos clínicos comparativos de la prevención del rechazo del trasplante 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. El perfil de seguridad de CellCept en los pacientes tratados por padecer un rechazo refractario del trasplante renal fue similar al observado en los ensayos fundamentales sobre la prevención del rechazo renal con dosis de 3 g/día. Los principales eventos adversos notificados con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron CellCept que en los tratados con corticosteroides por vía i.v. fueron la diarrea y la leucopenia, seguidos por los siguientes: anemia, náuseas, dolor abdominal, septicemia, náuseas y vómitos y dispepsia.

El perfil de efectos adversos ligado a la administración i.v. de CellCept es similar al observado tras su uso por vía oral.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA, junto con su incidencia. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Se han observado grandes diferencias en la frecuencia de ciertas reacciones adversas en las distintas indicaciones de trasplante, por lo que se presenta por separado la frecuencia en el trasplante renal, el trasplante hepático y el trasplante cardíaco.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos fundamentales

Reacción adversa (MedDRA)	Trasplante renal <i>n</i> = 991		Trasplante hepático <i>n</i> = 277		Trasplante cardíaco <i>n</i> = 289	
	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones						
Infecciones bacterianas	39,9	Muy frecuente	27,4	Muy frecuente	19,0	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	9,2	Frecuente	10,1	Muy frecuente	13,1	Muy frecuente
Infecciones víricas	16,3	Muy frecuente	14,1	Muy frecuente	31,1	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)						
Neoplasia cutánea benigna	4,4	Frecuente	3,2	Frecuente	8,3	Frecuente
Neoplasia	1,6	Frecuente	2,2	Frecuente	4,2	Frecuente
Cáncer de piel	3,2	Frecuente	0,7	Poco frecuente	8,0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	20,0	Muy	43,0	Muy	45,0	Muy

		frecuente		frecuente		frecuente
Equimosis	3.6	Frecuente	8.7	Frecuente	20.1	Muy frecuente
Leucocitosis	7.6	Frecuente	22.4	Muy frecuente	42.6	Muy frecuente
Leuconenia	28.6	Muy frecuente	45.8	Muy frecuente	34.3	Muy frecuente
Pancitopenia	1.0	Frecuente	3.2	Frecuente	0.7	Poco frecuente
Seudolinfoma	0.6	Poco frecuente	0.4	Poco frecuente	1.0	Frecuente
Trombocitopenia	8.6	frecuente	38.3	Muy frecuente	24.2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Acidosis	3.4	Frecuente	6.5	Frecuente	14.9	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	11.0	Muy frecuente	4.7	Frecuente	46.0	Muy frecuente
Hipertriglicemia	9.0	Frecuente	43.7	Muy frecuente	48.4	Muy frecuente
Hipernatremia	7.3	Frecuente	22.0	frecuente	16.3	Muy frecuente
Hiperlipidemia	7.6	Frecuente	8.7	Frecuente	13.8	Muy frecuente
Hipocalcemia	3.2	Frecuente	30.0	Muy frecuente	8.0	Frecuente
Hiponatremia	7.8	Frecuente	37.2	Muy frecuente	32.5	Muy frecuente
Hipomagnesemia	1.8	Frecuente	39.0	Muy frecuente	20.1	Muy frecuente
Hipofosfatemia	10.8	frecuente	14.4	frecuente	8.7	Frecuente
Peso disminuido	1,0	Frecuente	4,7	Frecuente	6,2	Frecuente
Trastornos psiquiátricos						
Estado confusional	1.4	Frecuente	17.3	Muy frecuente	14.2	Muy frecuente
Depresión	3.7	Frecuente	17.3	Muy frecuente	20.1	Muy frecuente
Insomnio	8.4	Frecuente	52.3	frecuente	43.3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Mareo	7.8	Frecuente	16.2	Muy frecuente	34.3	Muy frecuente
Cefalea	14.8	Muy frecuente	53.8	Muy frecuente	58.5	Muy frecuente
Hipertonía	3.3	Frecuente	7.6	Frecuente	17.3	Muy frecuente
Parestesias	6.3	Frecuente	15.2	Muy frecuente	15.6	Muy frecuente

Somnolencia	2,6	Frecuente	7,9	Frecuente	12,8	Muy frecuente
Temblor	9,2	Frecuente	33,9	Muy frecuente	26,3	Muy frecuente
Trastornos cardíacos						
Taquicardia	4,3	Frecuente	22,0	Muy frecuente	22,8	Muy frecuente
Trastornos vasculares						
Hipertensión	27,5	Muy frecuente	62,1	Muy frecuente	78,9	Muy frecuente
Hipotensión	4,9	Frecuente	18,4	Muy frecuente	34,3	Muy frecuente
Trombosis venosa*	4,4	Frecuente	2,5	Frecuente	2,4	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	11,4	Muy frecuente	15,9	Muy frecuente	40,5	Muy frecuente
Disnea	12,2	Muy frecuente	31,0	Muy frecuente	44,3	Muy frecuente
Derrame pleural	2,2	Frecuente	34,3	Muy frecuente	18,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal	22,4	Muy frecuente	62,5	Muy frecuente	41,9	Muy frecuente
Colitis	1,6	Frecuente	2,9	Frecuente	2,8	Frecuente
Estreñimiento	18,0	Muy frecuente	37,9	Muy frecuente	43,6	Muy frecuente
Apetito disminuido	4,7	Frecuente	25,3	Muy frecuente	14,2	Muy frecuente
Diarrea	30,4	Muy frecuente	51,3	Muy frecuente	52,6	Muy frecuente
Dispensia	13,0	Muy frecuente	22,4	Muy frecuente	22,1	Muy frecuente
Esofagitis	4,9	Frecuente	4,3	Frecuente	9,0	Frecuente
Elatulencia	6,4	Frecuente	18,8	Muy frecuente	18,0	Muy frecuente
Gastritis	4,4	Frecuente	4,0	Frecuente	9,3	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	2,7	Frecuente	8,3	Frecuente	7,6	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	3,1	Frecuente	4,7	Frecuente	3,8	Frecuente
Íleo	2,4	Frecuente	3,6	Frecuente	2,4	Frecuente
Náuseas	18,4	Muy frecuente	54,5	Muy frecuente	56,1	Muy frecuente
Estomatitis	1,4	Frecuente	1,4	Frecuente	3,5	Frecuente
Vómitos	10,6	Muy frecuente	32,9	Muy frecuente	39,1	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Fosfatasa alcalina en sangre elevada						

Lactato- deshidrogenasa en sangre elevada						
Enzima hepática aumentada	5,6	Frecuente	24,9	Muy frecuente	17,3	Muy frecuente
Hepatitis	2,2	Frecuente	13,0	Muy frecuente	0,3	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	2,2	Frecuente	2,2	Frecuente	2,1	Frecuente
Erupción	6,4	Frecuente	17,7	Muy frecuente	26,0	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	6,4	Frecuente	6,1	Frecuente	10,0	Muy frecuente
Debilidad muscular	3,0	Frecuente	4,0	Frecuente	13,8	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios						
Creatinina en sangre elevada	8,2	Frecuente	19,9	Muy frecuente	42,2	Muy frecuente
Urea en sangre elevada	0,8	Poco frecuente	10,1	Muy frecuente	36,7	Muy frecuente
Hematuria	10,0	Muy frecuente	5,1	Frecuente	5,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	10,8	Muy frecuente	35,4	Muy frecuente	49,1	Muy frecuente
Escalofríos	2,0	Frecuente	10,8	Muy frecuente	13,5	Muy frecuente
Edema	21,0	Muy frecuente	48,4	Muy frecuente	67,5	Muy frecuente
Hernia	4,5	Frecuente	11,6	Muy frecuente	12,1	Muy frecuente
Malestar general	2,4	Frecuente	5,1	Frecuente	9,0	Frecuente
Dolor	9,8	Frecuente	46,6	Muy frecuente	42,2	Muy frecuente
Pirexia	18,6	Muy frecuente	52,3	Muy frecuente	56,4	Muy frecuente

* Notificada después de la administración i.v.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Infecciones

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores corren un riesgo elevado de sufrir infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (algunas de las cuales pueden tener un desenlace mortal), incluidas las causadas por agentes oportunistas y por la reactivación de virus latentes). El riesgo aumenta a medida que crece la cantidad de inmunosupresores administrada. Las infecciones más graves fueron la septicemia y la peritonitis. Las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes tratados con CellCept asociado a otros inmunosupresores fueron la candidiasis mucocutánea, la citomegaloviremia o el síndrome por CMV y el herpes simple. La proporción de pacientes con citomegaloviremia o síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Neoplasias malignas

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un esquema terapéutico inmunosupresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas.

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. Se realizó el seguimiento de los receptores de un trasplante hepático durante 1 año como mínimo, pero menos de 3 años. En ensayos clínicos complementarios del tratamiento del rechazo refractario del trasplante renal, la incidencia de linfoma fue del 3,9 %, con un seguimiento medio de 42 meses.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, incluidas la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia, son un conocido riesgo asociado al micofenolato y pueden provocar o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron la ulceración y la hemorragia, que son conocidos riesgos asociados a CellCept. Durante los ensayos clínicos fundamentales se notificaron frecuentemente úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales, a menudo complicadas con hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis. No obstante, los trastornos gastrointestinales más frecuentes fueron la diarrea, las náuseas y los vómitos. La exploración endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con CellCept ha revelado casos aislados de atrofia vellositaria intestinal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Durante los ensayos clínicos fundamentales se han registrado muy frecuentemente casos de edema, incluidos el edema periférico, el facial y el escrotal. El dolor musculoesquelético, como la mialgia, y el dolor de cuello y de espalda también se han notificado con mucha frecuencia.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos (≥65 años)

Los ancianos, sobre todo si reciben CellCept como parte de una politerapia inmunosupresora, presentan mayor riesgo de sufrir ciertas infecciones (incluida la enfermedad por CMV con infiltración hística), así como posiblemente también hemorragia digestiva y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Experiencia tras la comercialización

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se presentan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA; la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 2 Reacciones adversas registradas en la experiencia de uso desde la comercialización

Reacción adversa (MedDRA)		

Infecciones e infestaciones		
Infecciones por protozoos	No procede	Poco frecuente ²
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)		
Linfoma	No procede	Poco frecuente ²
Trastorno linfoproliferativo	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura	No procede	Poco frecuente ²
Insuficiencia de médula ósea	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	1.80 ¹	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	3.10 ¹	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	0.40 ¹	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Bronquiectasia	No procede	Poco frecuente ²
Enfermedad pulmonar intersticial	0.20 ¹	Poco frecuente
Fibrosis pulmonar	0.40 ¹	Poco frecuente
Trastornos vasculares		
Linfocele	No procede	Poco frecuente ²

¹ Mayor incidencia observada durante los ensayos clínicos fundamentales.

² La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas solo en el marco de la experiencia de uso desde la comercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado tomando como base el número total de pacientes expuestos a CellCept en ensayos clínicos fundamentales.

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.

Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) y de nefropatía asociada al virus BK en pacientes tratados con CellCept.

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 inmunocomprometidos como los tratados con CellCept.

Trastornos congénitos y Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:

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.

Posología y modo de administración

Consúltese la ficha técnica completa de los corticosteroides y de la ciclosporina, que se usan en combinación con CellCept.

Pacientes receptores de trasplantes

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 3.2.5 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

Uso en geriatría

No se recomienda realizar ningún ajuste de la posología oral en los pacientes receptores de trasplantes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

En los receptores de un trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular <25 mL/min/1,73 m²), aparte del periodo inmediatamente posterior al trasplante o después del tratamiento del rechazo agudo o refractario, deben evitarse dosis >1 g 2 veces al día (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En los receptores de un trasplante renal con enfermedad grave del parénquima

hepático, no se recomienda ajustar la dosis (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

No existen datos sobre receptores de un trasplante cardíaco con una enfermedad grave del parénquima hepático.

Pacientes con neutrocitopenia

En los pacientes en los que se produce una neutrocitopenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] < $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), debe interrumpirse la administración de CellCept o reducirse la dosis (ver 2.4 Advertencias y Precauciones).

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Inhibidores de la ADN-polimerasa (aciclovir, ganciclovir)

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.

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 3.2 Propiedades farmacocinéticas y 2.4 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 vigilar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o su profármaco valganciclovir.

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.

Quelantes

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.

Sevelámero: La administración simultánea de sevelámero y CellCept en adultos y pacientes pediátricos redujo la $C_{\text{máx}}$ del MPA un 30 % y el ABC_{0-12 h} del MPA un 25 %,.

Inmunosupresores

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 inmunosupresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Tacrolimus: La exposición al tacrolimus administrado simultáneamente con CellCept no afectaba al ABC o la $C_{m\acute{a}x}$ 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 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.

Antibióticos

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 (ABC₀₋₁₂

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.

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 2.4.1 *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 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, $C_{m\acute{a}x}$) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

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 2.5.1 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*).

Otras interacciones

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.

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 aumenta la expresión y actividad de UGT1A9 y potencia la glucuronidación. 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.

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.

Vacunas de microorganismos vivos: Los pacientes inmunocomprometidos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Uso en embarazo y lactancia

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de procrear que no utilicen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (ver 2.3 Contraindicaciones). Se produjeron malformaciones (incluidas la anoftalmía, la agnatia y la hidrocefalia) en la primera generación descendiente de ratas hembra tratadas con dosis orales de micofenolato mofetilo sin signos de toxicidad materna (v. 3.3.1 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 (v. 2.3 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. Se prefieren dos formas de anticoncepción, pero ya no son obligatorias.

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 teratogénos en animales, y 200 veces menor que la menor concentración teratogénica 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. (Ya no se requiere que ambos usen métodos anticonceptivos).

Embarazo

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutágena y teratogénica (v. 2.3 Contraindicaciones) a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. CellCept es un teratogénico 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 inmunosupresores.

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 inmunosupresores 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 (v. 3.3.2 Toxicidad para la función reproductora).

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

Lactancia

Se ignora si CellCept se excreta en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, CellCept está contraindicado durante la lactancia (ver 2.3 Contraindicaciones).

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.

Uso en geriatría

Ver posología, Precauciones y Advertencias.

Insuficiencia renal

V. 2.2 Posología y forma de administración y 3.2 Propiedades farmacocinéticas.

Insuficiencia hepática

Posología y forma de administración y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria

CellCept puede influir moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes que sean prudentes cuando conduzcan o utilicen máquinas si presentan reacciones adversas como somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante el tratamiento con CellCept (v. 2.6 Reacciones adversas).

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 2.4 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 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

ATC. L04AA06

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

.El micofenolato mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinoetilico 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 xantósina, 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 trasplante renal Incidencia del fracaso 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
-----------------	--	--	---------------------------------

Tasa total de fracaso	31,1%	31,3%	47,6%
-----------------------	-------	-------	-------

Terminación temprana sin rechazo agudo	9,6%	12,7%	6,0%
Rechazo demostrado mediante biopsia	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/Australi a* (n = 503 pacientes)	CellCept 2 g/día (n = 172 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 164 pacientes)	Azatioprina 100-150 mg/día
Tasa total de fracaso	38,2%	34,8%	50,0%
Terminación temprana sin rechazo agudo	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
Tasa total de fracaso	30,3%	38,8%	56,0%
Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	11,5%	22,5%	7,2%
Rechazo demostrado mediante biopsia	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.

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

Estudio	CellCept	CellCept	Control
----------------	-----------------	-----------------	----------------

	2 g/día	3 g/día	(azatioprina o placebo)
EE.UU.	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Austr	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 inmunosupresor 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 período 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	
	AZA n = 222	CellCept n = 227	AZA n = 280	CellCept n = 280
Rechazo demostrado mediante biopsia con afectación	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 retrasplantes 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 retrasplantes 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 retrasplante al cabo de 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes	
	AZA n = 222	CellCept n = 227	AZA n = 222	CellCept n = 227
Muerte o retrasplante	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%	-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 inmunosupresor 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 = 227	CellCept n = 278
Rechazo demostrado mediante biopsia y	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). Esto se conoce como ausencia de equilibrio en la farmacocinética del MPA. 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 inflúan 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%. Este valor depende de la función renal; los cambios en la unión a la albúmina tras el inicio del tratamiento pueden explicar que no se alcance la situación de equilibrio en la farmacocinética del MPA.

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 colestieramina, 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

Insuficiencia renal

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. 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.

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.

Población geriátrica (≥ 65 años)

No se ha observado que la farmacocinética del micofenolato mofetilo y de sus metabolitos esté alterada en pacientes geriátricos receptores de trasplantes en comparación con pacientes más jóvenes receptores de trasplantes.

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.

Fecha de aprobación/revisión del texto. 31 marzo de 2021.

18. PLAZO DE VALIDEZ

24 MESES