FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo Sandoz 250 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato de mofetilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
Cápsulas de gelatina dura (tamaño 1) tapa de color azul opaco y cuerpo de color naranja opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con micofenolato de mofetilo debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

Posología
Uso en trasplante renal

Adultos
El inicio de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral se debe realizar en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total 2 g).

Población pediátrica (entre 2 y 18 años)
La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 600 mg/m^2, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Micofenolato de mofetilo se debe prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal de al menos 1,25 m^2. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m^2 deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de micofenolato de mofetilo (dosis diaria total 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m^2 deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo (dosis diaria total 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto debe tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción.

Población pediátrica <2 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Uso en trasplante cardiaco:

Adultos
El inicio de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral se debe realizar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total 3 g).

Población pediátrica
No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardiaco.

Uso en trasplante hepático:

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

Población pediátrica
No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Edad avanzada
La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en pacientes con trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en pacientes de edad avanzada con trasplantes cardiaco o hepático.

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

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

Tratamiento durante episodios de rechazo
El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo de micofenolato de 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 micofenolato de mofetilo. No hay fundamentos para ajustar la dosis de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

micofenolato de mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica
No hay datos disponibles para el tratamiento del rechazo primario o refractrario en pacientes pediátricos trasplantados.

Forma de administración

Administración oral

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben abrir o triturar las cápsulas de micofenolato de mofetilo para evitar la inhalación del polvo contenido en las cápsulas de micofenolato de mofetilo, así como el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

4.3. Contraindicaciones

- Micofenolato de mofetilo no se debe administrar en pacientes con hipersensibilidad a micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a micofenolato de mofetilo (ver sección 4.8).

- Micofenolato de mofetilo no se debe administrar a mujeres en edad fertil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).

- No se debe comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.6).

- Micofenolato de mofetilo no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).

- Micofenolato de mofetilo no se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Infecciones
Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, son más vulnerables a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Tales infecciones incluyen la reactivación viral latente, como reactivación de hepatitis B o hepatitis C y las infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Los casos de hepatitis debida a la reactivación de hepatitis B o hepatitis C han sido notificados en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19, y se debe considerar una actuación clínica apropiada.

En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Se debe controlar la aparición de neutropenia en los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, la cual podría estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año.

Si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\mu l$) puede ser apropiada la interrupción o finalización del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato de mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo, se debe llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal

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

Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH). Por lo que, en teoría, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de las pautas que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los medicamentos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5). La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser coveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (ej. ciclosporina por tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o eliminación de la medicación concomitante).

No se recomienda administrar micofenolato de mofetilo al mismo tiempo que azatioprina, ya que no se ha estudiado su administración concomitante.

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

Poblaciones especiales

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

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 al49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 al 27%) después de la exposición al micofenolato de mofetilodurante el embarazo. Por lo tanto, micofenolato de mofetilo está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato de mofetilo. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo

Anticoncepción (ver sección 4.6)
Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se utiliza micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Debido al potencial genotóxico de micofenolato (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a lo largo del mismo, y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido,. Se recomienda utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos complementarios para minimizar el potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

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

Precauciones adicionales
Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir
Se observaron concentraciones plasmáticas más altas de aciclovir cuando micofenolato de mofetilo se administró con aciclovir, respecto a la administración de aciclovir por separado. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónico fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8%) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y concentraciones de aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, p.ej., valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)
Se observó un descenso en la exposición del ácido micofenólico (MPA) cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pantoprazol, fueron administrados con micofenolato de mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato de mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo se administra con IBPs.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (p.ej., colestiramina, ciclosporina A, antibióticos).
Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Colestiramina
Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato de mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40% (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Ciclosporina A
La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato de mofetilo. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con transplante renal tratados con micofenolato de mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β-glucuronidasa (p.ej.: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y antibióticos del tipo penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MAPG/MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico
En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que los niveles (mínimo) de MPA pre-dosis se reducen en torno a un 50% los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacino y metronidazol
No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato de mofetilo.

Trimetoprim/sulfametoxazol
No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (p.ej.: isavuconazol, telmisartán)
La administración concomitante de medicamentos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol
Se onbservó un aumento del $AUC_{0-\infty}$ del MPA en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán
La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Terlmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de transplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato de mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

Ganciclovir
Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato de mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos medicamentos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo. Se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, p.ej., valganciclovir.

Anticonceptivos orales
La farmacocinética y la farmacodinámica de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (ver además sección 5.2).

Rifampicina
En los pacientes que no estén tomando también ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampicina da lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC_{0-12h}). Cuando se administra concomitantemente rifampicina, se recomienda monitorizar los niveles de exposición de MPA y ajustar en consecuencia las dosis de micofenolato de mofetilo a fin de mantener la eficacia.

Sevelámero

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de micofenolato de mofetilo con sevelamero disminuyó la C_{max} del MPA y el AUC $_{0-12h}$ en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamero para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfasto solo existen datos de micofenolato de mofetilo con sevelámero.

Tacrolimus
En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato de mofetilo y tacrólimus, el AUC y la $C_{máx}$ del MPA, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrólimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrólimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrólimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrólimus no pareció verse alterada por micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.4).

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

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos

Interacciones potenciales
La administración conjunta de probenecid y micofenolato de mofetilo en monos eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Debido al potencial genotóxico de micofenolato (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a lo largo del mismo y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento, a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo
El uso de micofenolato de mofetilo está contraindicado durante el embarazo a menos que, no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.3).

Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de un aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI / ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba entre 8 y 10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8 - 10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y otro test 8-10 días después. Las pruebas de embarazo se deben repetir según sea clínicamente necesario (por ejemplo, después de notificarse cualquier fallo en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo deben ser discutidos con el paciente. Las pacientes deben ser instruidas para consultar a su médico de inmediato en caso de quedar embarazadas.

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo:

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

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

- Anomalías del oído (p.ej. anomalía en la formación o carencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oido medio),
- malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario,
- anomalías del ojo (p. ej. coloboma),
- cardiopatías congénitas como defectos septales auriculares y ventriculares,
- malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);
- malformaciones traqueo-esofagicas (p. ej.atresia de esófago),
- malformaciones del sistema nervioso somo espina bífida,
- anomalias renales.

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmía,
- quiste congénito de plexo coroideo,
- agenesis del septum pellucidum,
- agenesia de nervio olfatorio.

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

Lactancia

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hombres

La limitada evidencia clínica no indica un mayor riesgo de malformaciones o abortos espontáneos después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría transferirse a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios con animales, a concentraciones que exceden sólo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Micofenolato de mofetilo tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Micofenolato de mofetilo puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que tengan precaución a la hora de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Un total estimado de 1557 pacientes en cinco ensayos clínicos recibieron micofenolato de mofetilo para la prevención del rechazo agudo de trasplante de órgano. De estos, 991 fueron incluidos en tres estudios renales, 277 en un estudio hepático, y 289 en un estudio cardiaco. En los estudios cardiaco y hepático y en dos de los estudios renales se utilizó como comparador azatioprina mientras que el otro estudio renal fue controlado con placebo. En todos los brazos de tratamiento los pacientes recibieron también ciclosporina y corticoesteroides. Los tipos de reacciones adversas notificadas durante el periodo postcomercialización con micofenolato de mofetilo son similares a aquellos observados en los estudios controlados renal, cardiaco y hepático.

Las reacciones adversas más comunes y /o severas asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos entre otras. Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4)

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento está basada en la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).. Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas RAMs en las diferentes indicaciones para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 1

Reacciones adversas al fármaco (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	**Trasplante renal n = 991**	**Trasplante hepático n = 277**	**Trasplante cardiaco n = 289**
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infectiones e infestaciones			
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozooarias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			
Neoplasia benigna de piel	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Linfoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastorno linfoproliferativo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Neoplasia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Cáncer de piel	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Metabolismo y nutrición			
Acidosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hiperglicemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estado confusional	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Depresión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Agitación	Poco Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Ansiedad	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pensamiento anormal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertonía	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Temblor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos cardiacos			
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinícos			
Bronquiectasias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara	Muy raro
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Distensión abdominal	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Colitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución del apetito	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Esofagitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Eructos	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Gastritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente	Frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Úlceración bucal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
Reacciones anafilácticas	No conocida	No conocida	No conocida
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de fosfata alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato dehidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hepatitis	Frecuente	Muy frecuente	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictericia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Acné	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Aumento de creatinina sérica	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de urea sérica	Poco frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hamaturia	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hernia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Malestar	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Nota: 991 (2 g / 3 g diarios de micofenolato de mofetilo), 289 (3 g diarios de micofenolato de mofetilo) y 277 (2 g diarios de micofenolato de mofetilo IV/3 g diarios de micofenolato de mofetilo oral) pacientes fueron tratados en ensayos en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Estos cambios no están asociados con una disfunción de los neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir una "desviación a la izquierda" en la maduración de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, que pueden ser malinterpretados como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos, como aquellos que reciben micofenolato de mofetilo.

Trastornos gastrointestinales
Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, los cuales son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales complicadas a menudo por hemorragia, así como hematemesis, melena, y formas hemorrágicas de gastritis y colitis, fueron notificadas con frecuencia durante los ensayos clínicos pivotales. No obstante, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

endoscópica en pacientes con diarrea relacionada con micofenolato de mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y periodo perinatal
Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestos a micofenolato me
fetilo, sobre todo en el primer trimestre, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos
Se han observado malformaciones congénitas en el periodo post-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

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

Trastornos del sistema inmune
Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotales. El dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina *de novo* en el periodo pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetilo y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

<u>*Poblaciones especiales*</u>

Población pediátrica

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

Edad avanzada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato de mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato de mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestrantes de ácidos biliares, como colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la re-circulación enterohepática del medicamento (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, Código ATC: L04AA06.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral, micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato de mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo tras un trasplante renal. La

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

biodisponibilidad media de micofenolato de mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94% en comparación con la de micofenolato de mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) de micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40% en la $C_{máx}$ del MPA en presencia de alimentos.
Micofenolato de mofetilo no es medible sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

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

Biotransformación
El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica. In vivo, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática.También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del MMF (diarrea, leucopenia).

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

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

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

En el postoperatorio inmediato (<40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardiaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30% más bajo y una $C_{máx}$ aproximadamente un 40% más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m^2), el valor medio del AUC para el MPA plasmático

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fue de un 28-75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

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

Insuficiencia hepática
En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica
Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos (entre 2 a 18 años) con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m^2 de micofenolato de mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Edad avanzada
La farmacocinética de micofenolato mofetilo y sus metabolitos no se ha visto alterada en los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

Pacientes que toman anticonceptivos orales
En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato de mofetilo (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato de mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:
Almidón de maíz pregelatinizado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Croscarmelosa sódica
Povidona (K90F)
Estearato de magnesio

Envoltura de la cápsula:
Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
FD&C Azul #2 Índigo carmín en laca aluminíca (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster de PVC/PE/PVDC//Aluminio: 3 años.

Envase de HDPE: 3 años; después de la primera apertura: utilizar antes de los 2 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVDC//Aluminio: 30, 50, 100, 150, 200, 300, 360 y 600 cápsulas
Envase de HDPE: 250 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dado que se ha observado efecto teratogénico para micofenolato de mofetilo en ratas y conejos, no se deben abrir o triturar las cápsulas de micofenolato de mofetilo. Evítese la inhalación del polvo contenido en las cápsulas, así como el contacto directo con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Micofenolato de mofetilo Sandoz 250 mg cápsulas duras EFG, Nº de Registro: 69.972

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

Fecha de la primera autorización: 17 de julio 2008.
Fecha de la última renovación: 1 de junio 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios