

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de Mofetilo UR 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de micofenolato de mofetilo.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color morado, de forma capsular, biconvexos, grabados en una cara con "AHI" y con "500" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Micofenolato de mofetilo UR 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 debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (2 g de dosis diaria total).

##### Población pediátrica (entre 2 y 18 años)

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de Micofenolato de Mofetilo UR deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup>, deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día (2 g de dosis diaria total). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que

sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

#### Población pediátrica (<2 años)

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

#### *Uso en trasplante cardíaco*

##### Adultos

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

##### Población pediátrica

No se dispone de datos.

#### *Uso en trasplante hepático*

##### Adultos

Se debe administrar micofenolato de mofetilo intravenoso durante los cuatro días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de Micofenolato de Mofetilo UR 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 (3 g de dosis diaria total).

##### Población pediátrica

No se dispone de datos.

#### Uso en poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática grave*

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

#### *Tratamiento durante episodios de rechazo*

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del 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 micofenolato de mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Forma de administración

Administración oral

*Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Dado que se han observado efectos teratogénicos de micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos de Micofenolato de Mofetilo UR.

### 4.3 Contraindicaciones

- Micofenolato de Mofetilo UR no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a Micofenolato de mofetilo UR (ver sección 4.8).
- Micofenolato de Mofetilo UR no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).
- No se debe comenzar el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo UR 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 UR 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 UR 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 micofenolato de mofetilo UR como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de presentar linfomas y otros tumores malignos en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato de mofetilo UR, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Tales infecciones incluyen reactivación viral latente, como reactivación

de hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debido a la reactivación de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente de manera que los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

En los pacientes que reciben Micofenolato de mofetilo UR 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 UR 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 UR, 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 UR en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de Micofenolato de mofetilo UR 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, alguno de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitorice a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

#### Sangre y sistema inmunitario

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo UR debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo UR, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo UR se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero del tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo UR si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

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

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo UR las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de

organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

### Gastrointestinal

Se ha relacionado micofenolato de mofetilo UR 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 UR debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

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

### Interacciones

La administración concomitante de micofenolato de mofetilo UR y medicamentos que interfieran en la recirculación enterohepática debe llevarse a cabo con precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de micofenolato de mofetilo UR, (ver sección 4.5).

No se recomienda administrar Micofenolato de mofetilo UR 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 45-49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto Micofenolato de Mofetilo UR está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante.

Los pacientes mujeres y hombres 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 UR.

El médico debe asegurar que las mujeres y hombres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

### Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dado el potencial genotóxico y teratogénico de Micofenolato de mofetilo UR, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo UR, a no ser que la abstinencia se el métodos anticonceptivo elegido (ver sección 4.5).

Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados a la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometidos a una vasectomía.

Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de Micofenolato de Mofetilo UR.

#### 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 y 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 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

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

#### Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8%) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas del MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profarmacos, ej., valaciclovir, compitan con la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

#### Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio

Cuando se administran antiácidos, como el hidróxido de magnesio y aluminio, y los IBP, como lansoprazol y pantoprazol con Micofenolato de mofetilo UR se observa una disminución en la exposición del ácido micofenólico (MPA). Cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplantes o las tasas de pérdida del injerto entre los pacientes que toman Micofenolato de mofetilo UR con IBP frente a los pacientes con Micofenolato de mofetilo UR sin IBP, no se observaron diferencias significativas. Esta información permite la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos, porque la reducción en la exposición cuando se administra Micofenolato de mofetilo UR con hidróxido de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se administra Micofenolato de mofetilo con IBP.

#### 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 secciones 4.4 y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo UR.

#### Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

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 UR.

#### Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de 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 de la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con Micofenolato de mofetilo UR y CsA, comparando con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de Micofenolato de mofetilo UR. Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

#### Telmisartan

La administración concomitante de telmisartán y Micofenolato de mofetilo UR dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión del PPRA 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 trasplante, las tasas de pérdida de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman Micofenolato de mofetilo UR con o sin telmisartan como medicación concomitante.

#### Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del Micofenolato de mofetilo UR (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los 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 UR. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo UR y ganciclovir simultáneamente o sus profarmacos, ej., valganciclovir.

#### Anticonceptivos orales

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

#### Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo UR y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de Micofenolato de

mofetilo UR en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

#### Sevelamer

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

#### Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

#### Norfloxacino y metronidazol

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo UR con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de Micofenolato de mofetilo UR.

#### Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que los niveles plasmáticos (mínimo) del MPA pre-dosis se reducen en torno a un 50% durante 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 su suspensión. Este cambio en la concentración plasmática pre-dosis puede no representar cambios en la exposición total 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 UR. 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.

#### Tacrolimus

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

#### Otras interacciones

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.

#### Vacunas de organismos vivos

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



## Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Micofenolato de Mofetilo UR esta contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.

Dado el potencial genotóxico y teratogénico de Micofenolato de mofetilo UR, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo UR, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido (ver sección 4.5).

Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días de la última dosis de Micofenolato de Mofetilo UR.

#### 4.6.1 Embarazo

Micofenolato de Mofetilo UR está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo

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

Antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo UR, las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml; la segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con micofenolato mofetilo. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

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

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato 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 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a micofenolato 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/medio), atresia del conducto auditivo externo;
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías de l ojo (p.ej. coloboma);
- Malformaciones de los dedos (p.ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p.ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;
- Anomalías renales

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmía;
- Quiste congénito de plxo coroidea;
- Agenesia del septum pellicidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

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

#### 4.6.2 Lactancia

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato de mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato de mofetilo UR está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato de mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Entre las siguientes reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos:

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

#### *Neoplasias malignas*

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen Micofenolato de mofetilo UR tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollan enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían Micofenolato de mofetilo UR (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínico controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g),

cardíaco y hepático, a los que se les hizo el seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. 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 oportunistas*

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas, este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR (2 ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida micocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

#### *Población pediátrica*

En un ensayo clínico, que incluía 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato de 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 UR dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben Micofenolato de mofetilo UR 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.

#### *Otras reacciones adversas*

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con Micofenolato de mofetilo UR, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

### **Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con Micofenolato de mofetilo UR, notificadas en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides.**

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación por órgano y sistema</b>		<b>Reacciones adversas al fármaco</b>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en la piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, cefalea, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

Nota: 501 (2 g diarios de Micofenolato de mofetilo UR), 289 (3 g diarios de Micofenolato de mofetilo UR) y 277 (2 g diarios de Micofenolato de mofetilo UR IV/3 g diarios de micofenolato de mofetilo) pacientes fueron tratados en ensayos en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de Micofenolato de mofetilo UR, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización con las frecuencias correspondientes si se conocen, dentro de paréntesis.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Colitis incluyendo colitis por citomegalovirus, ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), y atrofia de las vellosidades intestinales.

#### *Infecciones*

Se han comunicado casos de infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo UR (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

#### Trastornos en la sangre y sistema linfático

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR (ver sección 4.4). En pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con Micofenolato de mofetilo UR.

#### *Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales*

Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre, ver sección 4.6.

#### *Trastornos congénitos*

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a Micofenolato de mofetilo UR en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### *Hipersensibilidad*

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

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo UR en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de broquiectasias en niños y adultos (frecuencia no conocida).

#### Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo UR en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

### **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, website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato de mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los

casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato 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 UR (ver sección 4.4).

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC LO4AA06.

#### Mecanismo de acción

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

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras la administración oral, el 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 a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato de mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato de mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

#### 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.

## Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa para formar el glucurónido de fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica.

## Eliminación

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

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

En el postoperatorio inmediato (<40 días al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30% mas bajo y una C<sub>máx</sub> aproximadamente un 40% mas 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<sup>2</sup>), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. 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 voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

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

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. El valor medio del AUC (0-12) 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 glucuronación 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 con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> 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.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético del micofenolato de mofetilo en pacientes de edad avanzada (>65 años).

### Pacientes que toman anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.5). 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 (1g, 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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En modelos experimentales, el micofenolato de mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición sistémica (AUC o C<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub>) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

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

El 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 de 2-3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnathia e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y aproximadamente de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. 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 en ratas y conejos, se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis clínica 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 clínica recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (ver sección 4.6.)

Los sistemas hematopoyético y linfóide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato 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**

Comprimidos de Micofenolato de mofetilo UR

Celulosa microcristalina

Povidona (K-90)

Hidroxipropilcelulosa

Talco

Croscarmelosa sódica

Estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos:

Opadry 03B50110 morado que contiene:

Hipromelosa 6 cps

Dióxido de titanio

Polietilenglicol

Laca aluminio índigo carmina

Óxido de hierro rojo

Óxido de hierro negro

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Micofenolato de Mofetilo UR 500 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blister blanco opaco PVC/PVdC-aluminio de 50 comprimidos y envase clínico de 150 comprimidos acondicionados en estuches.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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**

Aristo Pharma Iberia, S.L.  
C/ Solana, 26  
28850, Torrejón de Ardoz  
Madrid- España

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

70337

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

Enero 2009

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

Agosto 2016