FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo Aurovitas Spain 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.

Comprimido recubierto con película de forma alargada, biconvexo, de color violáceo, con las marcas "AHI" en una cara y "500" en la otra, de 18,0 mm de largo, 9,0 mm de ancho y 7,0 mm de grosor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Micofenolato de mofetilo está indicado, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 18 años de edad) que han recibido un trasplante alogénico renal, cardiaco o hepático.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con micofenolato de mofetilo se debe iniciar y mantener por un especialista debidamente cualificado en trasplantes.

Posología

Adultos

Trasplante renal

El tratamiento se debe iniciar en las 72 horas posteriores al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante renal es de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Trasplante cardíaco
El tratamiento se debe iniciar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

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

MEDICAMENTO ANULADO

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

Población pediátrica (de 1 a 18 años)
La información sobre posología pediátrica de esta sección aplica a todas las presentaciones orales dentro del rango de medicamentos que contienen micofenolato de mofetilo, como se considere apropiado. Las diferentes presentaciones orales no deben ser sustituidas sin supervisión clínica.

La dosis de inicio recomendada de micofenolato de mofetilo en pacientes pediátricos con trasplante renal, cardíaco y hepático es de 600 mg/m^2 (de superficie corporal) administrada por vía oral, dos veces al día (dosis diaria total de inicio no superior a 2 g o 10 ml de suspensión oral).

Se debe individualizar la dosis y la presentación según la evaluación clínica. Si la dosis de inicio recomendada es bien tolerada pero no se alcanza una inmunosupresión clínicamente adecuada en pacientes pediátricos con trasplante cardiaco y hepático, la dosis se puede incrementar hasta 900 mg/m^2 de superficie corporal dos veces al día (dosis máxima total diaria de 3 g o 15 ml de suspensión oral). La dosis de mantenimiento recomendada para pacientes pediátricos con trasplante renal se mantiene a 600 mg/m^2 dos veces al día (dosis máxima total diaria de 2 g o 10 ml de suspensión oral).

En aquellos pacientes que no pueden tragar cápsulas ni comprimidos y/o con una superficie corporal menor de 1,25 m^2 se debe administrar el polvo para suspensión oral de micofenolato de mofetilo debido al mayor riesgo de asfixia. 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 cápsulas 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 cápsulas o comprimidos 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 deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad de la reacción adversa.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada para los pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en pacientes sometidos a trasplante renal, y de 1,5 g dos veces al día en pacientes sometidos a trasplante de corazón o hígado.

Insuficiencia renal
En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m^2), fuera del periodo inmediato posterior al trasplante, se deben evitar dosis superiores a 1 g administrados dos veces al día. Estos pacientes también se deben observar cuidadosamente. No se necesita un ajuste de la dosis en pacientes que experimentan retraso de la función renal post-operatoria (ver sección 5.2). No existen datos disponibles de pacientes sometidos a trasplante de corazón o hígado con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave
No se necesita un ajuste de la dosis en pacientes sometidos a trasplante renal y con enfermedad parenquimatosa hepática grave. No hay datos disponibles de pacientes sometidos a trasplante de corazón con enfermedad parenquimatosa hepática grave.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Tratamiento durante los episodios de rechazo
Adultos
El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo de micofenolato de mofetilo. El rechazo del trasplante renal no produce cambios en la farmacocinética de MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. No hay fundamentos para ajustar la dosis tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del trasplante hepático.

Población pediátrica
No se dispone de datos sobre el tratamiento del rechazo inicial o refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

Forma de administración

Administración oral.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.
Dado que se ha demostrado que micofenolato de mofetilo tiene efectos teratogénicos en ratas y conejos, los comprimidos no se deben triturar para evitar la inhalación del polvo contenido en dichas cápsulas, 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 abundante.

4.3. Contraindicaciones

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

- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).

- No se debe comenzar el tratamiento 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).

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

- No se debe administrar el tratamiento en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias
Los pacientes que estén recibiendo tratamientos inmunosupresores que impliquen combinaciones de medicamentos, incluyendo Micofenolato de mofetilo Aurovitas Spain, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores, sobre todo, de piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar más relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión que con el uso de algún medicamento específico. Como consejo general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y UV mediante el uso de ropa protectora y cremas fotoprotectoras con alto índice de protección.

Infecciones
Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis

MEDICAMENTO ANULADO

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

(ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones están a menudo relacionadas con una elevada carga total inmunosupresora y puede producir enfermedades graves o mortales que los médicos deben considerar en el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos con deterioro de 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.

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato de mofetilo a un inmunosupresor alternativo dio lugar al retorno a la normalidad de los niveles de IgG en suero. Se deben medir las inmunoglobulinas séricas en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes. En caso de hipogammaglobulinemia prolongada, clínicamente relevante, se deben considerar las medidas clínicas adecuadas teniendo en cuenta los potentes efectos citostáticos que tiene el ácido micofenólico sobre los linfocitos T y B.

Se han publicado casos de bronquiectasia en adultos y niños que recibieron micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato de mofetilo a otro inmunosupresor produjo una mejoría de los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasia puede estar relacionado con la hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También ha habido informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales produjeron la muerte (ver sección 4.8). Se recomienda investigar a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Los pacientes que estén tomando micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados por la neutropenia, que puede estar relacionada con el propio tratamiento, con medicamentos concomitantes, infecciones víricas, o alguna combinación de estas causas. A los pacientes que tomen micofenolato de mofetilo se les debe realizar un recuento completo sanguíneo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes de tratamiento, y posteriormente, mensualmente durante el primer año. Si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10^3/µl), puede ser adecuado interrumpir o descartar el 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 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. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo 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).

A los pacientes que toman micofenolato de mofetilo se les debe informar que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusión inesperada, hemorragia o cualquier otra manifestación de fallo de la médula ósea.

MEDICAMENTO ANULADO

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 vacunas pueden ser menos eficaces, y que debe evitarse el uso vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5). La vacuna de la gripe puede ser eficaz. Los médicos deben seguir las guías nacionales de vacunación frente a la gripe.

Gastrointestinal

Micofenolato de mofetilo se ha asociado a un incremento de la incidencia de acontecimientos adversos en el aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de úlceras en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforación. El tratamiento debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa). Por tanto, debe evitarse en pacientes con deficiencia hereditaria rara a hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (HGPRT), como los síndromes de Lesch-Nyhan y de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de regímenes 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. Los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo, colestiramina, antibióticos), se deben utilizar con precaución debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos de micofenolato de mofetilo y su eficacia (ver también sección 4.5).

Se recomienda no administrar micofenolato de mofetilo concomitantemente con azatioprina ya que no se ha estudiado esta combinación.

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

Monitorización farmacoterapéutica

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 suspensión de un medicamento con el que podría interaccionar).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Existen datos muy limitados en el periodo poscomercialización que indican una mayor frecuencia de los siguientes efectos adversos en pacientes menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores:

- linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente trastorno linfoproliferativo pos-trasplante en pacientes con trasplante cardíaco.
- trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia y neutropenia en pacientes con trasplante cardíaco. Esto aplica para niños menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores y comparados con receptores de trasplante pediátrico hepático o renal.
  Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben tener un recuento sanguíneo completo semanal durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y el tercer mes de tratamiento,

MEDICAMENTO ANULADO

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

luego mensualmente a lo largo del primer año. Si se desarrolla neutropenia, puede ser apropiado interrumpir o suspender el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

- trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea y vómitos.
  El tratamiento se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad digestiva grave activa.

Pacientes de edad avanzada

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 de mofetilo es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23% al 27%) después de la exposición a micofenolato de mofetilo durante el embarazo. Por lo tanto, el tratamiento está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de 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 se debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato de mofetilo 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)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

Materiales educacionales

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 educacionales 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 de mofetilo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir
Cuando se administró aciclovir junto con micofenolato de mofetilo se observaron concentraciones plasmáticas mayores de aciclovir en comparación a las encontradas cuando se administró aciclovir sólo. Los cambios farmacocinéticos en MPAG (glucurónido fenólico de MPA) (incremento del 8% en MPAG) fueron mínimos y no se consideraron clínicamente significativos. Debido a que las concentraciones plasmáticas de MPAG y de aciclovir están aumentadas en caso de insuficiencia renal, existe la posibilidad de que micofenolato de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, p. ej.: valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)
Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y 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 IBPs y pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman IBPs, no se encontraron diferencias significativas. Estos datos apoyan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato de mofetilo fue administrado conjuntamente con hidróxidos de magnesio y aluminio fue considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo fue administrado conjuntamente con IBPs.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)
Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de 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 TID durante 4 días, se produjo una reducción del 40% en el AUC de MPA (ver secciones 4.4 y 5.2). Debe tenerse precaución durante la administración concomitante debido al potencial para reducir la eficacia de este medicamento.

Ciclosporina A
La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no se ve afectada por micofenolato de mofetilo. Sin embargo, si se interrumpe el tratamiento concomitante de CsA, debe esperarse un aumento aproximado del 30% del AUC del MPA. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato de mofetilo (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 (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico
En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 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 (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)
La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol
Se observó un aumento de la exposición al MPA ($AUC_{0-\infty}$) 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 la isoforma 1A9 de la uridina difosfato glucuroniltransferasa (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 telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato de mofetilo vía 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 ganciclovir, se puede predecir que la administración conjunta de ambos medicamentos (que compiten por mecanismos de secreción tubular renal) producirán un aumento de la concentraciones de MPAG y ganciclovir. No se prevé una alteración importante en la farmacocinética de MPA, y no es necesario un ajuste de la dosis de micofenolato de mofetilo. En pacientes con insuficiencia renal a los que se administra conjuntamente micofenolato de mofetilo y ganciclovir, o sus profármacos, p. ej. valganciclovir, deben seguirse las recomendaciones posológicas de ganciclovir y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.

Anticonceptivos orales
La farmacodinamia y la farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas a un grado clínicamente relevante cuando se administraron conjuntamente con micofenolato de mofetilo (ver también sección 5.2).

Rifampicina
En pacientes que no sólo tomaban ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampicina originó una disminución del 18% al 70% en la exposición a MPA ($AUC_{0-12\,h}$). Se recomienda monitorizar los niveles de exposición a MPA y ajustar las dosis de micofenolato de mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra concomitantemente rifampicina.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Sevelámero
Cuando se administró conjuntamente micofenolato de mofetilo con sevelámero se observó una disminución en la C_{max} y en el AUC (0-12h) de MPA del 30 y 25% respectivamente, sin ninguna consecuencia clínica (p. ej., rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después de la administración de sevelámero, para minimizar el efecto sobre la absorción de MPA. No hay datos de micofenolato de mofetilo con otros ligantes de fosfato, salvo para sevelámero.

Tacrolimus
En pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron el tratamiento con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{max} de MPA, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo, no se vieron afectadas significativamente por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, se observó un aumento de aproximadamente el 20% en la AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo (1,5 g BID) a pacientes con trasplante hepático en tratamiento con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes sometidos a trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.4).

Vacunas de microorganismos vivos
No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos a pacientes que tienen una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede estar disminuida (ver también sección 4.4).

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Posibles 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato de mofetilo. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo
Micofenolato de mofetilo 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 (ver sección 4.3).

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

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental de un embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe

MEDICAMENTO ANULADO

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

realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otro test 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clinicamente (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 embarazo.

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

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

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

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmía;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesis del septum pellucidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Dado el potencial del ácido micofenólico para producir reacciones adversas graves en lactantes, el tratamiento está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Hombres

La limitada evidencia clínica disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo.
MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

Fertilidad

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 clínica recomendada de 2 g/día en pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3-2 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad realizado 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Micofenolato de mofetilo Aurovitas Spain sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
El tratamiento puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y /o severas asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta 52,6%), leucopenia (hasta 45,8%), infecciones bacterianas (hasta 39,9%) y vómitos (hasta 39,1%) 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 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 almedicamento 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 reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 1 Reacciones adversas en estudios que investigan el tratamiento con micofenolato de mofetilo en adultos y adolescentes, o a través de la vigilancia poscomercialización

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por	**Trasplante renal**	**Trasplante hepático**	**Trasplante cardiaco**

MEDICAMENTO ANULADO

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

órganos y sistemas			
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones 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
Esquimosis	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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Acidosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuentes
Hipercolesterolemia	Muy frecuentes	Frecuente	Muy frecuentes
Hiperglicemia	Frecuente	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuentes
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuentes	Frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipomagnesemia	Frecuente	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipofosfatemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuentes
Gota	Frecuente	Frecuente	Muy frecuentes
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
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

MEDICAMENTO ANULADO

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

Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Bronquiectasis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente	Poco frecuente
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	No conocida	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
Flatulecia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Gastritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
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 fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato deshidrogenasa 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 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

MEDICAMENTO ANULADO

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

Hematuria	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	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Descripciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato de mofetilo, tienen un mayor riesgo para 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 cardiaco 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 eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo 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 sugerir una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente

MEDICAMENTO ANULADO

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

como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con 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 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 enfermedades perinatales
Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato de mofetilo, sobretodo en el primer trimestre, ver sección 4.6.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales.

También ha habido notificaciones de bronquiectasia en niños y adultos.

Trastornos del sistema inmune
Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con 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 la síntesis de purina de novo en el periodo pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetilo y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron evaluadas en un ensayo clínico a largo plazo, que reclutó a 33 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 3 a 18 años de edad, a los que se administró 23 mg/kg de micofenolato de mofetilo por vía oral, dos veces al día. En general, el perfil de seguridad en estos

MEDICAMENTO ANULADO

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

33 niños y adolescentes fue similar al observado en pacientes adultos receptores de órganos sólidos alogénicos.
Se observaron hallazgos similares en otro ensayo clínico, que reclutó 100 pacientes pediátricos con trasplante renal, de 1 a 18 años de edad. El tipo y la frecuencia de reacciones adversas en los pacientes que recibieron 600 mg/m^2, hasta 1 g/m^2, de micofenolato de mofetilo oral, dos veces al día, fueron comparables a aquellas observadas en los pacientes adultos que recibieron 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día.

A continuación, en la tabla 2 se muestra un resumen de las reacciones adversas más frecuentes:

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas observadas más frecuentemente en un ensayo que investiga micofenolato de mofetilo en 100 pacientes pediátricos con trasplante renal (dosificación basada en el área edad/superficie [600 mg/m^2, hasta 1 g/m^2 dos veces al día.])

Reacción adversa Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	**<6 años (n=33)**	**6-11 años (n=34)**	**12-18 años (n=33)**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes (48,5%)	Muy frecuentes (44,1%)	Muy frecuentes (51,5%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Leucopenia	Muy frecuentes (30,3%)	Muy frecuentes (29,4%)	Muy frecuentes (12,1%)
Anemia	Muy frecuentes (51,5%)	Muy frecuentes (32,4%)	Muy frecuentes (27,3%)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes (87,9%)	Muy frecuentes (67,6%)	Muy frecuentes (30,3%)
Vómitos	Muy frecuentes (69,7%)	Muy frecuentes (44,1%)	Muy frecuentes (36,4%)

Según un subconjunto de datos limitados (esto es, 33 de los 100 pacientes) hubo una mayor frecuencia de diarrea grave (frecuente, 9,1%), y cándida mucocutánea (muy frecuente, 21,2%) en niños de menos de 6 años de edad, comparados con la cohorte de niños más mayores en la cual no se notificaron casos de diarrea grave (0,0%) y la candida mucocutánea fue frecuente (7,5%).

La revisión de la literatura médica disponible en pacientes pediátricos con trasplante hepático y cardíaco muestra que el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas son consistentes con aquellas observadas en pacientes pediátricos y adultos después de un trasplante renal.

Los datos muy limitados del periodo poscomercialización indican una mayor frecuencia de las siguientes reacciones adversas en pacientes menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores (ver sección 4.4):
- linfomas y otros tumores, particularmente trastorno linfoproliferativo pos-trasplante en pacientes con trasplante cardíaco
- trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia y neutropenia en pacientes con trasplante cardíaco menores de 6 años de edad comparados con pacientes más mayores, y comparados con receptores pediátricos de trasplante hepático/renal
- trastornos gastrointestinales incluyendo diarrea y vómitos.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los pacientes menores de 2 años de edad con trasplante renal podrían tener un mayor riesgo de infecciones y acontecimientos respiratorios comparados con los pacientes más mayores. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con precaución debido a un número muy limitado de notificaciones en el periodo poscomercialización relativos a los mismos pacientes que sufren infecciones múltiples.

En el caso de efectos no deseados, se debe considerar la reducción temporal o la interrupción de la dosis según se considere clínicamente necesario.

Pacientes de edad avanzada
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: 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 una amplia mayoría de estos casos, o no se notificaron reacciones adversas, o estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido del medicamento, y tuvieron un resultado favorable. Sin embargo, se observaron reacciones adversas graves aisladas, incluyendo un caso mortal, durante el periodo poscomercialización.

Se cree que una sobredosis por micofenolato de mofetilo podría posiblemente 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, debe interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

No se prevé que la hemodiálisis sirva para eliminar cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG.
Los secuestradores de ácidos biliares, como colestiramina, pueden eliminar MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco (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 de MPA. MPA es un inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de (IMPDH), y por tanto, inhibe la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina sin la incorporación al ADN.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.
Además de su inhibición de la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celulares responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4+ humanas, que el MPA cambia las actividades transcripcionales en los linfocitos de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, lo que conduce a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral, micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente, transformándose a continuación en MPA, el metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato de mofetilo está correlacionada con la concentración de MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media de micofenolato de mofetilo oral, determinada mediante el AUC de 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 de MPA) de micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g BID (dos veces al día), a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40% en la C_{max} de MPA en presencia de alimentos.
Micofenolato de mofetilo no se detecta sistémicamente en 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 tras la administración de la dosis. Con la administración conjunta de colestiramina (4 g TID (tres veces al día)), se produce una reducción del AUC de MPA del orden del 40%, que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.
MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97%.
En el período postrasplante temprano (< 40 días después del trasplante), los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático tuvieron un AUC medio del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C_{max} aproximadamente un 40 % más baja en comparación con el período postrasplante tardío (3 a 6 meses postrasplante).

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

Eliminación
La cantidad de medicamento que se excreta en forma de MPA en la orina es insignificante (<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 orina, y un 6% en heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta por la orina en forma de MPAG.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

La eliminación del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la eliminación 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 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición de MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 L/h y 8,27 L/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron mayores (rango 11,9-34,9 L/h) y los valores medios de vida media más cortos (5-11 h) con poca diferencia entre pacientes con trasplante renal, hepático o cardíaco. En los pacientes individuales, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo posterior al trasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra micofenolato de mofetilo junto con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación con lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
En un ensayo de dosis única (6 sujetos/grupo), se observó que para los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular <25 ml•min^{-1}•1,73 m^{-2}), el valor medio del AUC para MPA plasmático fue un 28-75% superior que para sujetos sanos normales o para pacientes con menor deterioro renal. El valor medio del AUC de MPAG tras la administración de una dosis única en sujetos con insuficiencia renal grave, fue de 3 a 6 veces superior al presentado en pacientes con insuficiencia renal leve o en sujetos sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida de 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 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 horas) de MPA, fue comparable al observado en pacientes sin retraso funcional tras el trasplante. El valor medio del AUC (0-12 horas) de MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del injerto. Puede producirse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración plasmática de 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 de MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la

MEDICAMENTO ANULADO

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

hepatopatía en estos procesos dependen probablemente de la enfermedad en concreto de que se trate. Una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

En 33 pacientes pediátricos receptores de un riñón alogénico se estableció que la dosis prevista para proporcionar un AUC_{0-12h} del MPA cercano a la exposición objetiva de 27,2 h·mg/l fue de 600 mg/m^2, y que las dosis calculadas según la superficie corporal estimada redujeron la variabilidad interindividual (coeficiente de variación (CV)) sobre un 10 %. Por tanto, las dosis basadas en superficie corporal se prefieren, en vez de las dosis basadas en el peso corporal.

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de hasta 55 pacientes pediátricos (entre 1 y 18 años) con trasplante renal, tratados con 600 mg/m^2 hasta 1 g/m^2 de micofenolato de mofetilo dos veces al día, administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores de AUC de 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, según la Tabla 3 a continuación. Los valores del AUC de MPA en todos los grupos de edad pediátricos fueron similares en los periodos postrasplante inicial y tardío.

Para los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante hepático, un estudio abierto de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de micofenolato mofetilo oral incluyó 7 pacientes evaluables y en tratamiento concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Se estimó la dosis prevista para alcanzar una exposición de 58 h·mg/l en el periodo estable pos-trasplante. La media ± SD del AUC_{0-12} (ajustada a una dosis de 600 mg/m^2) fue de 47.0±21.8 h·mg/l, con una C_{max} ajustada de 14.5±4.21 mg/l, con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 0,75 h. Para alcanzar el AUC_{0-12} diana de 58 h·mg/l en el periodo tardío pos-trasplante, habría sido requerida por tanto una dosis en el rango de 740-806 mg/m^2 dos veces al día en la población del estudio.

Una comparación de los valores del AUC del MPA a la dosis normalizada (hasta 600 mg/m^2) en 12 pacientes pediátricos con trasplante renal menores de 6 años de edad a los 9 meses pos-trasplante, con aquellos valores en 7 pacientes pediátricos con trasplante hepático [mediana de edad 17 meses (rango: 10-60 meses en el reclutamiento)] a los 6 meses y posteriores en el periodo pos-trasplante, reveló que, a la misma dosis, los valores del AUC estaban en una media 23% menor en los pacientes pediátricos con trasplante hepático comparados con los pacientes pediátricos con trasplante renal. Esto es consistente con la necesidad de una dosis mayor en los pacientes adultos con trasplante hepático comparada con la de los pacientes adultos con trasplante renal para alcanzar la misma exposición.

En los pacientes adultos trasplantados en los que se ha administrado la misma dosis de micofenolato mofetilo, hay una exposición al MPA similar entre pacientes con trasplante de riñón y trasplante de corazón. En línea con la similaridad establecida de exposición al MPA entre pacientes pediátricos con trasplante de riñón y pacientes adultos con trasplante de riñón y sus respectivas dosis aprobadas, los datos existentes permiten concluir que la exposición al MPA a la dosis recomendada será similar en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco y pacientes adultos con trasplante cardíaco.

Tabla 3 Media computada de los parámetros FC del MPA por edad y tiempo pos-trasplante (renal)

Grupo de edad (n)		**Media ajustada ± SD de C_{max} mg/l[A]**	**Media ajustada ± SD (IC)A del $AUC_{0-12\,h}$·mg/l**
Día 7			
<6 años	(17)	13,2±7,16	27,4±9.54 (22,8-31,9)

MEDICAMENTO ANULADO

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

6 - <12 años	(16)	13,1±6,30	33,2±12.1 (27,3-39,2)
12-18 años	(21)	11,7±10,7	26,3±9.14 (22,3-30,3)[D]
Valor-p[B]		-	-
<2 años[C]	*(6)*	*10,3±5,80*	*22,5±6,68 (17,2-27,8)*
>18 años	(141)		27,2±11,6
Mes 3			
<6 años	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 años	(14)[E]	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 años	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2[F]
Valor-p[B]		-	-
<2 años[C]	*(4)*	*23,8±13,4*	*47,4±14,7*
>18 años	(104)		*50,3±23,1*
Mes 9			
<6 años	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 años	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 años	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valor-p[B]		0,004	-
<2 años[C]	*(4)*	*25,6±4,25*	*55,8±11,6*
>18 años	(70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h}= área bajo la curva de la concentración-tiempo en plasma de las 0 h a las 12 h; IC=intervalo de confianza; C_{max}=concentración máxima; MPA=ácido micofenólico; SD=desviación estándar; n = número de pacientes.

[A] En los grupos de edad pediátricos, C_{max} y AUC_{0-12h} están ajustadas a una dosis de 600 mg/m^2 (95% de los intervalos de confianza (ICs) para AUC_{0-12h} solo en el Día 7); en el grupo de adultos el AUC_{0-12h} está ajustado a una dosis de 1 g.

[B] valor de p representa el valor de p combinado para los tres mayores grupos pediátricos de edad, y solo aparece si es significativo (p <0.05).

[C] El grupo de < 2 años es un subgrupo de los de < 6 años: no se han realizado comparaciones estadísticas.

[D] n=20.

[E] Los datos para un paciente no están disponibles por un error de muestreo.

[F] n=16.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de micofenolato de 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 no trasplantadas (que no tomaban otros inmunosupresores), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato de mofetilo (1 g BID) y anticonceptivos orales combinados contenido etinilestradiol (0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05 mg a 0,10 mg) no demostraron una influencia clínicamente relevante de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación.

Los niveles plasmáticos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada a un grado clínicamente relevante por la administración conjunta de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5).

MEDICAMENTO ANULADO

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, micofenolato de mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta analizada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y 1,3-2 veces la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardiaco a 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 de micronúcleos en médula ósea de ratón), demostraron que micofenolato de mofetilo tenía potencial para causar aberraciones cromosómicas. Estos efectos pueden estar relacionados con el modo d acción farmacodinámico, por ejemplo, inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. Otros estudios *in vitro* para la detección de mutación genética no demostraron actividad genotóxica.

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 inferior a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para pacientes sometidos a trasplante renal, y, aproximadamente, 0,3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para 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 niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día para trasplantes renales. Se observaron efectos gastrointestinales en el perro a niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada. Los efectos gastrointestinales y renales consecuentes a la deshidratación también se observaron en el mono a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente o mayor a la exposición clínica). El perfil toxicológico no clínico de micofenolato de mofetilo parece ser consistente con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de mayor relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación de riesgos ambientales han demostrado que la sustancia activa (MPA) puede suponer un riesgo para las aguas subterráneas a través de la filtración en bancos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina (E460)
Povidona
Hidroxipropil celulosa
Croscarmelosa de sodio
Talco
Estearato de magnesio

MEDICAMENTO ANULADO

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

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro negro (E172)
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC blanco opaco/PVdC-Aluminio.

Tamaños de envase: 50, 100 y 150 comprimidos.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.151

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

Fecha de la primera autorización: 05/agosto/2010
Fecha de la última renovación: 16/abril/2014

MEDICAMENTO ANULADO

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

MEDICAMENTO ANULADO

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