

## 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 “AHP” 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 que han recibido un trasplante alogénico renal, cardíaco 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

##### Uso en trasplante renal

##### *Adultos*

La administración oral de micofenolato de mofetilo 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 (2 g al día).

##### *Población pediátrica de 2 a 18 años*

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup> administrados vía oral dos veces al día (hasta un máximo de 2 g al día). Este medicamento solamente se debe prescribir a pacientes con un área de superficie corporal superior a 1,5 m<sup>2</sup>, a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g al día). Como en este grupo de edad aparecen algunas reacciones adversas con mayor frecuencia (ver sección 4.8) en comparación con los adultos, puede ser necesaria una reducción temporal de la dosis o la interrupción del tratamiento; se debe tener en cuenta factores clínicos relevantes, incluyendo la gravedad de la reacción.

### *Población pediátrica < 2 años*

Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años. No existen datos suficientes para establecer la dosis recomendada, y por tanto, no se recomienda el uso en este grupo de edad.

### *Uso en trasplante cardíaco*

#### *Adultos*

Micofenolato de mofetilo por vía oral se debe administrar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante de corazón es de 1,5 g administrados dos veces al día (3 g al día).

#### *Población pediátrica*

No se dispone de datos en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de corazón.

### *Uso en trasplante hepático:*

#### *Adultos*

Micofenolato de mofetilo por vía intravenosa se debe administrar en los primeros 4 días posteriores al trasplante hepático, seguido de la administración oral de micofenolato de mofetilo, tan pronto como pueda ser tolerado. La dosis oral recomendada en pacientes con trasplante de hígado es de 1,5 g administrados dos veces al día (3 g al día).

#### *Población pediátrica*

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con trasplante de hígado.

### *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<sup>2</sup>), 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.

### *Tratamiento durante los episodios de rechazo*

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 con el medicamento. No hay fundamentos para ajustar la dosis de este medicamento 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 deben triturarse.

### **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 micofenolato de mofetilo (ver sección 4.8).
- Micofenolato de mofetilo 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 en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.6).
- Micofenolato de mofetilo no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- Micofenolato de mofetilo no se debe administrar a 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 (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.

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 Micofenolato de mofetilo Aurovitas Spain, con medicamentos concomitantes, infecciones víricas, o alguna combinación de estas causas. A los pacientes que tomen este medicamento 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  $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ), puede ser adecuado interrumpir o descartar el tratamiento con este medicamento.

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.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con este medicamento 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.

### Trastornos gastrointestinales

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, este medicamento 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 y la eficacia de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5). La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser conveniente 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 (por ejemplo riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o suspensión de un medicamento con el que podría interactuar).

Se recomienda no administrar este medicamento 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).

#### 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 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 al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, este medicamento está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan 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 Aurovitas Spain. El médico se debe asegurar que las mujeres 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)

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 Aurovitas Spain, 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 educativos

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

#### 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.

#### Micofenolato de mofetilo Aurovitae Spain contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) 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 (glucurónico 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  $\beta$ -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 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 del  $AUC_{0-\infty}$  del MPA en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

### *Telmisartán*

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, 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 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 las 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 farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas 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 ( $AUC_{0-12h}$ ). 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.

#### 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. 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 con micofenolato de mofetilo, 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

Este medicamento 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 del 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 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 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 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;
- Agenesia del septum pellucidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

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

### Hombres

La evidencia clínica limitada 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.

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.

#### Lactancia

Se ha demostrado que micofenolato de mofetilo se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana. Dado el potencial de micofenolato de mofetilo para producir reacciones adversas graves en lactantes, este medicamento está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

#### **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.

Micofenolato de mofetilo Aurovitas Spain 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*

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

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

##### *Tabla de reacciones adversas*

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

**Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización**

| Reacciones adversas al | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|

| <b>fármaco<br/>(MedDRA)<br/>Clasificación por<br/>órganos y sistemas</b>               | <b>n = 991</b> | <b>n = 277</b> | <b>n = 289</b> |
|--|----------------|----------------|----------------|
|  | Frecuencia     | Frecuencia     | Frecuencia     |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   |                |                |                |
| Infecciones bacterianas  | Muy frecuente  | Muy frecuente  | Muy frecuente  |
| Infecciones fúngicas   | Frecuente      | Muy frecuente  | Muy frecuente  |
| Infecciones protozoarias   | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Infecciones virales  | Muy frecuente  | Muy frecuente  | Muy frecuente  |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b> |                |                |                |
| 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      |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                 |                |                |                |
| 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  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                    |                |                |                |
| 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      |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>  |                |                |                |
| 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      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>   |                |                |                |
| 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      |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                             |                |                |                |
| Bronquiectasis   | No conocida    | No conocida    | No conocida    |

|  |                |                |                |
|--|----------------|----------------|----------------|
| 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 |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                |                |                |
| 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  |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                               |                |                |                |
| Hipersensibilidad  | Poco frecuente | Frecuente      | Frecuente      |
| Hipogammaglobulinemia  | Poco frecuente | Muy rara       | Muy rara       |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |                |                |                |
| 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      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                |                |                |
| 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  |

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

### *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 cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

### *Infecciones*

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

### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

Se han notificado casos de aplasia 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 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 (frecuencia no conocida).

#### *Trastornos del sistema inmune*

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

#### *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 pivotaes. El dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Población pediátrica*

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

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

## **4.9. Sobredosis**

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



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 potente, selectivo, no competitivo y reversible de inosin-monofosfato deshidrogenasa, y por tanto, inhibe la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina sin la incorporación al ADN.

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.

### 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%.

#### 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 del MMF (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.

MPA y 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. 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.

En el posoperatorio inmediato (<40 días tras el trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardiaco y hepático tuvieron unos valores medios del AUC de MPA, aproximadamente un 30% más bajos y una  $C_{max}$  aproximadamente un 40% más baja que en el periodo posoperatorio tardío (3-6 meses tras el 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 <math>25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}</math>), 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 hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad en concreto 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 en 49 pacientes pediátricos (entre 2 y 18 años) con trasplante renal, tratados con  $600 \text{ mg/m}^2$  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 BID, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC de MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos postrasplante inicial y tardío.

#### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de micofenolato de mofetilo y sus metabolitos no se ha visto alterada en los pacientes de mayor edad ( $\geq 65$  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 0,15 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 por la administración conjunta de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5).

### **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 de 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.

Micofenolato de mofetilo no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de 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, produjeron 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 para los pacientes sometidos a trasplante renal, y, aproximadamente, 0,3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para los pacientes sometidos a trasplante cardiaco. No se evidenció ningún efecto en las madres 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, agnathia 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).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)

Povidona

Hidroxipropil celulosa

Croscarmelosa de sodio

Talco

Estearato de magnesio

#### 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)

### **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. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Blíster de PVC opaco blanco/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

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

11/2020