

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo Accord 250 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg micofenolato de mofetilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina dura, azul claro/naranja, de tamaño "1", con la inscripción "MMF" impresa en la tapa y "250" en el cuerpo, que contiene polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El micofenolato de mofetilo está indicado, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo de trasplantes en pacientes que reciben alotrasplantes renales, cardíacos o hepáticos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con micofenolato de mofetilo se debería iniciar y mantener por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

Posología

Uso en trasplante renal:

Adultos:

El tratamiento con micofenolato de mofetilo por vía oral se debe iniciar en las 72 horas posteriores al trasplante. La dosis recomendada en pacientes de trasplante renal es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g).

Población pediátrica de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años:

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 600 mg/m², administrados por vía oral dos veces al día (hasta un máximo de 2 g diarios). Micofenolato de mofetilo Accord sólo debe prescribirse a pacientes con una superficie corporal de al menos 1,25 m². A los pacientes con una superficie corporal de entre 1,25 y 1,5 m² se les puede prescribir Micofenolato de mofetilo Accord a una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). A los pacientes con una superficie corporal superior a 1,5 m², se les puede prescribir Micofenolato de mofetilo Accord a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g diarios). Dado que en este grupo de edad algunas reacciones adversas se producen con mayor frecuencia (ver sección 4.8) en comparación con los adultos, puede ser necesaria la reducción o interrupción provisional de la dosis; habrá que tener en cuenta los factores clínicos relevantes que incluyen la gravedad de la reacción.

Población pediátrica (< 2 años):

Los datos de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son escasos. Son insuficientes para realizar recomendaciones de dosis y, por tanto, no se recomienda el uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardiaco:

Adultos:

El tratamiento con micofenolato de mofetilo por vía oral se debe iniciar en los 5 días posteriores al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante cardiaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Población pediátrica:

No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con trasplante cardiaco.

Uso en trasplante hepático:

Adultos:

Se debe administrar micofenolato de mofetilo por vía intravenosa durante los primeros 4 días tras el trasplante hepático y hay que empezar el tratamiento por vía oral en cuanto éste se pueda tolerar. La dosis oral recomendada en pacientes de trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Población pediátrica:

No hay datos disponibles de pacientes pediátricos de trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada de 1 g dos veces al día para pacientes de trasplante renal y de 1,5 g dos veces al día para pacientes de trasplante cardiaco y hepático es apropiada para los ancianos.

Insuficiencia renal:

En los pacientes de trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), se deben evitar dosis superiores a 1 g administradas dos veces al día, fuera del periodo inmediatamente posterior al trasplante. Estos pacientes también deben ser observados cuidadosamente. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes que experimentan retraso funcional del trasplante renal en el posoperatorio (ver sección 5.2). No hay datos disponibles para los pacientes de trasplante cardiaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave:

No se necesitan ajustes posológicos para los pacientes de trasplante renal con enfermedad parenquimatosa hepática grave. No hay datos disponibles de pacientes con trasplante cardiaco con enfermedad parenquimatosa hepática grave.

Tratamiento durante los episodios de rechazo:

El MPA (ácido micofenólico) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del trasplante renal no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir o interrumpir la dosis de micofenolato de mofetilo. No hay fundamentos para ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo

después del rechazo del trasplante cardiaco. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo de trasplantes hepáticos.

Forma de administración

Administración oral

Este medicamento debe tomarse por vía oral.

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Por tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico o a cualquiera de los excipientes.

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 transplante (ver sección 4.6).

El micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para más información sobre el uso durante el embarazo y los requisitos anticonceptivos, ver sección 4.6

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con combinaciones de fármacos, incluido el micofenolato de mofetilo, tienen más riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, especialmente cutáneas (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco específico. Como recomendación general, para reducir al máximo el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a luz ultravioleta (UV) usando ropa protectora y cremas solares con un factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el micofenolato de mofetilo, tienen más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y septicemia (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 suelen estar relacionadas con una elevada carga inmunosupresora que puede dar lugar a afecciones graves o mortales y los médicos deben tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos con una función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

Existen casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunodepresores. En algunos de estos casos el cambio de micofenolato de mofetilo a un inmunosupresor alternativo resultó en una recuperación de los niveles séricos normales de IgG. Los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes, deben tener controlados los niveles de inmunoglobulina sérica. En casos de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se deben considerar medidas clínicas adecuadas teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado casos de broncoectasia en adultos y niños que han recibido micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunodepresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato de mofetilo a otro inmunodepresor resultó en una mejora de los síntomas respiratorios. El riesgo de broncoectasia puede estar ligado a hipogammaglobulinemia o a otro efecto directo en el pulmón. Además, hay casos aislados de la enfermedad pulmonar intersticial y la fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes que desarrollan síntomas pulmonares persistentes, como tos y disnea, sean investigados.

Sangre y sistema inmunitario

Se debe controlar la neutropenia en los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo, puesto que podría estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, con medicamentos administrados de forma concomitante, con infecciones víricas o con alguna combinación de estas causas. A los pacientes que toman micofenolato de mofetilo se les debe realizar un hemograma completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes de tratamiento y, en adelante, una vez al mes a lo largo del primer año. Si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), puede ser apropiado interrumpir o suspender 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 cuál el micofenolato de mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

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

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunas pueden ser menos eficaces y se debe evitar el uso de vacunas atenuadas (ver sección 4.5). La vacuna

antigripal puede ser adecuada. Los médicos se deben atener a las directrices nacionales para la vacuna antigripal.

Gastrointestinal

Micofenolato de mofetilo se ha asociado a una mayor incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlceras del tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones, el micofenolato de mofetilo se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad del aparato digestivo activa grave.

El micofenolato de mofetilo es un inhibidor IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa). Por tanto, se debe evitar en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (HGPRT), como es el caso del síndrome de Lesch-Nyhan y de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe tener precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los 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. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo la colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5). La monitorización de la terapia con MPA puede ser apropiada cuando se cambia la terapia en combinación (p. ej. de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar la correcta inmunosupresión en pacientes con alto riesgo inmunológico (p. ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos).

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

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

Poblaciones especiales

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

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 al 27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto micofenolato de mofetilo está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una 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 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 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 TAC 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas más altas de aciclovir cuando se administró el micofenolato de mofetilo con aciclovir, en comparación con la administración de aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética de MPAG, el glucurónido fenólico de MPA, fueron mínimos (el MPAG aumentó un 8 %) y no se consideraron clínicamente significativos. Puesto que las concentraciones plasmáticas de MPAG aumentan en caso de insuficiencia renal, al igual que las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir, o sus profármacos (p. ej. valaciclovir), compitan por la secreción tubular y se pueden producir mayores incrementos en las concentraciones 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 inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con Micofenolato de mofetilo Accord. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo Accord que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo Accord que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando Micofenolato de mofetilo Accord se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando Micofenolato de mofetilo Accord se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Fármacos que interfieren en la circulación enterohepática (p.ej. colestiramina, ciclosporina A, antibióticos):

Se debe tener precaución con los fármacos que interfieren en la circulación enterohepática por su potencial de reducir la eficacia del micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:

Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato de mofetilo a individuos sanos normales pretatados con 4 g de colestiramina tres veces al día durante 4 días, hubo una reducción del 40% en el AUC de MPA (ver secciones 4.4 y 5.2). Se debe tener precaución con la administración simultánea porque puede reducir la eficacia del micofenolato de mofetilo.

Ciclosporina A:

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no se vio afectada por el micofenolato de mofetilo.

Por el contrario, si se cesa el tratamiento simultáneo de ciclosporina, se debe esperar un incremento en el AUC de MPA de aproximadamente un 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con 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 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 inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con Micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol

Se observó un aumento del AUC_{0-∞} 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 telmisartan como medicación concomitante.

Ganciclovir:

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis únicas de las dosis recomendadas de micofenolato de mofetilo y ganciclovir por vía intravenosa, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del micofenolato de mofetilo (ver sección 4.2) y ganciclovir, se prevé que una administración concomitante de estos fármacos (que compiten por los mecanismos de secreción tubular renal) generará incrementos en la concentración de MPAG y ganciclovir. No se prevé una alteración significativa de la farmacocinética de MPA y no se requiere el ajuste de dosis de micofenolato de mofetilo. En pacientes con insuficiencia renal en los que se administran conjuntamente micofenolato de mofetilo y ganciclovir o sus profármacos (p. ej. valganciclovir), se deben observar las recomendaciones de dosis para ganciclovir y los pacientes deben someterse a una estrecha monitorización.

Anticonceptivos orales:

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

Rifampicina:

En pacientes que no toman ciclosporina de forma concomitante, la administración simultánea de micofenolato de mofetilo y rifampicina resultó en una reducción en la exposición al MPA (AUC_{0-12h}) del 18% al 70%. Se recomienda controlar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de micofenolato de mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina simultáneamente.

Sevelamer:

Se observaron reducciones de la $C_{máx}$ del MPA y del AUC_{0-12h} del 30% y 25%, respectivamente, cuando se administraba micofenolato de mofetilo simultáneamente con sevelamer sin ninguna consecuencia clínica (esto es, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después de la toma de sevelamer para reducir al máximo el impacto sobre la absorción de MPA. No existen datos sobre el micofenolato de mofetilo con otros ligandos del fosfato distintos de sevelamer.

Tacrolimus:

En pacientes con trasplante hepático que iniciaron tratamiento con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y la $C_{máx}$ del MPA, el metabolito activo del micofenolato de mofetilo, no se vieron afectados significativamente por la administración conjunta de tacrolimus. Por el contrario, se produjo un incremento de aproximadamente el 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron múltiples dosis de micofenolato de mofetilo (1,5 g 2 veces al día, por la mañana y por la noche) a pacientes con trasplante hepático que estaban siendo tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no parecía verse afectada por el micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

Vacunas atenuadas:

Las vacunas atenuadas no se deben administrar a pacientes con una respuesta inmunitaria alterada. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede disminuir (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

Posibles interacciones:

La administración conjunta de probenecida con micofenolato de mofetilo en monos triplica el AUC plasmático del MPAG. Así pues, otras sustancias que se someten a la secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y de ese modo aumentar las concentraciones plasmáticas de MPAG o de la otra sustancia sometida a la 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:

Micofenolato 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.

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 micofenolato de mofetilo, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 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 quedar embarazadas.

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

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

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a micofenolato 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 mostrado toxicidad reproductiva (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 el micofenolato de mofetilo se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si esta sustancia se excreta en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves al micofenolato de mofetilo que pueden presentar los bebés lactantes, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en madres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas indican que tal efecto no es probable.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas incluyen las notificadas en los ensayos clínicos:

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides incluyen diarrea, leucopenia, septicemia y vómitos y hay evidencias de una mayor frecuencia de determinados tipos de infecciones (ver sección 4.4).

Neoplasias malignas:

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con combinaciones de fármacos, incluido el micofenolato de mofetilo, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, especialmente cutáneas (ver sección 4.4). La enfermedad linfoproliferativa o linfoma se desarrolló en el 0,6% de los pacientes a los que se les administró micofenolato de mofetilo (2 ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático con un seguimiento de, como mínimo, 1 año. Se produjeron carcinomas de piel que no eran melanomas en el 3,6% de los pacientes; mientras que se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1% de los pacientes. Los datos de seguridad de tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no revelaron ningún cambio inesperado en la incidencia de las neoplasias malignas, en comparación con los datos de 1 año. Los pacientes de trasplante hepático tuvieron un seguimiento mínimo de 1 año, pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes con trasplante tienen más riesgo de contraer infecciones oportunistas; el riesgo aumentó con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes a los que se les administró micofenolato de mofetilo (2 ó 3 g diarios) con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático con un seguimiento de, como mínimo, 1 año fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus y herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por citomegalovirus fue del 13,5%.

Población pediátrica

En un estudio clínico que incluía a 92 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, a los que se administró 600 mg/m² de micofenolato de mofetilo por vía oral dos veces al día, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, en general, similares a lo observado en los pacientes adultos a los que se administró 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día. Sin embargo, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, especialmente en niños menores de 6 años, en comparación con los adultos: diarrea, septicemia, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden, en general, tener más riesgo de presentar reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes ancianos que están siendo tratados con micofenolato de mofetilo como parte de una combinación de tratamiento inmunosupresor pueden tener más riesgo de contraer determinadas infecciones (incluida la enfermedad invasiva del tejido por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.

Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla, se enumeran las reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con el micofenolato de mofetilo, registradas en $\geq 1/10$ y en $\geq 1/100$ pero $< 1/10$ de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes de trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático.

Reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con el micofenolato de mofetilo, registradas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en ensayos clínicos renales, cardíacos y hepáticos cuando se usaron en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas en función de la frecuencia, usando la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Septicemia, candidiasis gastrointestinal, infección de las vías urinarias, herpes simple, herpes zóster
	Frecuente	Neumonía, gripe, infección de las vías respiratorias, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatomicosis, candidiasis en la piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuente	-
	Frecuente	Cáncer de piel, neoplasia benigna de la piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuente	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuente	-
	Frecuente	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	-
	Frecuente	Agitación, estado de confusión, depresión, ansiedad, pensamiento anómalo, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	-
	Frecuente	Convulsión, hipertonia, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, cefalea, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	-
	Frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	-
	Frecuente	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	-
	Frecuente	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas

	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	-
	Frecuente	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	-
	Frecuente	Hipertrofia de la piel, erupción, acné, alopecia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	-
	Frecuente	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	-
	Frecuente	Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	-
	Frecuente	Edema, pirexia, resfriados, dolor, malestar, astenia,
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	-
	Frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la uremia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso

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

Las siguientes reacciones adversas incluyen las notificadas durante la experiencia poscomercialización:

Los tipos de reacciones adversas registradas durante la fase de poscomercialización del micofenolato de mofetilo son similares a las observadas en los estudios controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático. Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la poscomercialización se describen a continuación con las frecuencias entre paréntesis, en los casos en que están disponibles.

Trastornos gastrointestinales: colitis incluida la colitis por citomegalovirus, ($\geq 1/100$ pero $< 1/10$), pancreatitis ($\geq 1/100$ pero $< 1/10$) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Infecciones:

Infecciones potencialmente mortales graves como la meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se ha informado de casos de virus BK asociado a nefropatía y de casos de virus JC asociado a la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el micofenolato de mofetilo.

Se han notificado casos de agranulocitosis ($\geq 1/1.000$ pero $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización periódica de los pacientes que toman micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Ha habido casos de anemia aplásica y depresión de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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 mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con micofenolato de mofetilo.

Hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos congénitos: para más detalles 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. Además, se han dado casos de broncoectasia en niños y en adultos (frecuencia no conocida).

Trastornos del sistema inmunitario:

Se ha notificado hipogammaglobulinemias en pacientes que estaban recibiendo micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Se han recibido informes de sobredosis con micofenolato de mofetilo procedentes de ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En aquellos casos de sobredosis en los que se informó de reacciones adversas, éstas entraban dentro del perfil de seguridad conocido del fármaco.

Se espera que una sobredosis de micofenolato de mofetilo pudiera tener como resultado una sobresupresión del sistema inmunitario y un aumento de la propensión a las infecciones y de la supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debe interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

No se espera que la hemodiálisis elimine cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA al disminuir la recirculación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores

Código ATC LO4A A06

Mecanismo de acción

El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido de la guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de reutilización, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. Como se muestra por la supresión del rechazo agudo tras el trasplante renal, la actividad inmunosupresora del micofenolato de mofetilo está relacionada con la concentración de MPA. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo administrado por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo por vía intravenosa. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g dos veces al día a pacientes sometidos a trasplante renal. Sin embargo, se produjo una disminución del 40% en la $C_{máx}$ del MPA en presencia de alimentos. Las concentraciones plasmáticas de micofenolato de mofetilo no se pueden determinar sistemáticamente tras la administración oral.

Distribución

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

Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónico fenólico inactivo del MPA (MPAG). In vivo, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucuronido (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 fármaco que se excreta en forma de MPA en la orina es desdeñable (< 1% de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato de mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada fue completa: un 93% de la dosis recuperada en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de MPAG.

En las concentraciones determinadas en un contexto clínico, el MPA y el MPAG no se eliminan mediante hemodiálisis. Sin embargo, con altas concentraciones plasmáticas de MPAG (> 100 µg/ml), se eliminan

pequeñas cantidades de MPAG. 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 disposición 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 disposición del MPA; las isoformas de OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucuronidos. 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 periodo inmediatamente posterior al trasplante (< 40 días tras el trasplante), los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático tenían un AUC de MPA medio aproximadamente un 30% menor y la $C_{máx}$ era aproximadamente un 40% menor que en el periodo postrasplante posterior (en los 3 - 6 meses siguientes al trasplante).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

En un estudio de dosis únicas (6 pacientes/grupo), el AUC del MPA plasmático observado en pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min⁻¹·1,73 m⁻²) era de un 28% – 75% mayor en relación con las medias observadas en personas sanas normales o con menor grado de insuficiencia renal. Sin embargo, tras una dosis única media, el AUC de MPAG era de 3 a 6 superior en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes con insuficiencia renal leve o personas sanas normales, un resultado 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 hay datos disponibles para pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso funcional del injerto renal:

En pacientes con retraso funcional del injerto renal tras el trasplante, el AUC de MPA medio (0-12h) fue comparable al observado en pacientes postrasplante sin retraso funcional del injerto. El AUC de MPAG plasmático medio (0-12h) era entre 2 y 3 veces mayor que en pacientes postrasplante sin retraso funcional del injerto. Puede haber un incremento transitorio en la fracción libre y la concentración plasmática de MPA en pacientes con retraso funcional del injerto renal. No parece ser necesario el ajuste de la dosis de micofenolato de mofetilo.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica (entre 2 y 18 años):

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años) a los que se administró 600 mg/m² de micofenolato de mofetilo por vía oral dos veces al día. Esta dosis lograba valores de AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal a los que se administraba micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día en el periodo

postrasplante inmediato y posterior. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en el periodo postrasplante inmediato y posterior.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

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

Pacientes que toman anticonceptivos orales:

En un estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otros inmunosupresores), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, para analizar la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (1 g 2 veces al día) y anticonceptivos orales combinados que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se demostró una influencia clínicamente relevante del micofenolato de mofetilo sobre la acción supresora de la ovulación de los anticonceptivos orales. Los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y progesterona no se vieron afectados de manera significativa. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración concomitante de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato de mofetilo no era oncógeno. La dosis máxima probada en los estudios de carcinogénesis animal resultó ser aproximadamente entre 2 y 3 veces la exposición sistémica (AUC o $C_{máx}$) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día y entre 1,3 y 2 veces la exposición sistémica (AUC o $C_{máx}$) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco a la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos ensayos de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma en ratones y prueba *in vivo* de micronúcleo en médula ósea de ratón) mostraron que el micofenolato de mofetilo podía causar aberraciones cromosómicas. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción farmacodinámico, es decir, la inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. Otras pruebas *in vitro* para la detección de mutación génica no mostraron actividad genotóxica.

El micofenolato de mofetilo no tuvo efecto alguno sobre la fertilidad en ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg⁻¹·día⁻¹. La exposición sistémica a esta dosis representa entre 2 y 3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día en pacientes de trasplante renal y entre 1,3 y 2 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día en pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

En un estudio de fertilidad y reproducción femenina realizado en ratas, las dosis orales de 4,5 mg/kg⁻¹·día⁻¹ provocaron malformaciones (incluida anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) en la primera generación de crías, en ausencia de toxicidad materna. La exposición sistémica a esta dosis era aproximadamente de 0,5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para pacientes con trasplante renal y aproximadamente de 0,3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para pacientes de trasplante cardíaco. No se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad o de reproducción en la madre o en la generación siguiente.

En estudios teratológicos en ratas y conejos, se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas a 6 mg/kg⁻¹·día⁻¹ (incluidas anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) y en conejos a 90 mg/kg⁻¹·día⁻¹ (incluidas anomalías cardiovasculares y renales, como la ectopia cordis y los riñones ectópicos y la hernia diafragmática y umbilical), en ausencia de 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 los pacientes con trasplante renal y aproximadamente de 0,3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para los pacientes con trasplante cardiaco(ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los principales órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en ratas, ratones, perros y monos. Estos efectos se produjeron a niveles de exposición sistémica que son equivalentes o inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día para receptores de trasplante renal. Los efectos gastrointestinales observados en el perro se produjeron a niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, también se observaron efectos gastrointestinales y renales a dosis más altas que concuerdan con la deshidratación (niveles de exposición sistémica equivalentes o superiores a la exposición clínica). El perfil de toxicidad no clínico del micofenolato de mofetilo parece concordar con las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en seres 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

Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa

Povidona K 90

Croscarmelosa sódica

Talco

Estearato de magnesio

Recubrimiento de la cápsula:

Gelatina

Lauril sulfato sódico

Índigo carmín (E132)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Composición de la tinta negra:

Shellac

Óxido de hierro negro

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas de Micofenolato de mofetilo Accord 250 mg están acondicionadas en un blíster de PVC/PVdC/aluminio.

1 caja contiene 100 cápsulas (en blísters de 10)

1 caja contiene 300 cápsulas (en blísters de 10)

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª planta

08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71521

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

Fecha de la primera autorización: 12 noviembre 2010

Fecha de la última renovación: 30 agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019