

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de Mofetilo Genesis 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

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color lavanda, oblongo bicovento marcado con “265” por una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Uso en trasplante renal

Adultos

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

Población pediátrica entre 2 y 18 años

La dosis recomendada de micofenolato de Mofetilo es de 600 mg/m^2 , administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de Micofenolato de Mofetilo 500 mg deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de $1,5 \text{ m}^2$, a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g de dosis diaria total). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sean necesarias reducciones temporales de dosis o interrupción del tratamiento; esto se deberá tener en cuenta en función de factores clínicos relevantes, incluida la gravedad del evento.

Población pediátrica < 2 años

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

Uso en trasplante cardíaco

Adultos

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

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

El tratamiento se iniciará con micofenolato de Mofetilo por vía intravenosa durante los 4 días siguientes al trasplante hepático. La administración oral se iniciará tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria: 3 g).

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Tratamiento durante episodios de rechazo

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con micofenolato de mofetilo. No hay fundamentos para ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Forma de administración

Administración oral

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

Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben abrir o triturar las cápsulas de micofenolato de mofetilo.

4.3. Contraindicaciones

- Micofenolato de mofetilo no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a micofenolato de mofetilo (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 en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores que impliquen la combinación con otros medicamentos, incluido micofenolato de mofetilo, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos en especial de piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco en concreto.

Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de protector solar con factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido micofenolato de mofetilo, tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterias, hongos, protozoos y virus), 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 se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente, que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en 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 a la vuelta a la normalidad de los niveles de IgG en suero. Se deben medir las inmunoglobinas 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 considerando 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 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 (véase el apartado 4.8). Se recomienda investigar a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo se deberá controlar la aparición de neutropenia posiblemente relacionada con el mismo micofenolato de mofetilo, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se deberán realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero del tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Se deberá considerar la interrupción o finalización del tratamiento con micofenolato de mofetilo si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$).

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

Gastrointestinal

Se ha relacionado micofenolato de mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre las que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenolato de mofetilo deberá administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

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

Interacciones

Se debe tener cuidado cuando se cambia la terapia de combinación de regímenes que contienen inmunosupresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA, por ejemplo, de ciclosporina hacia otros que carecen de este efecto, por ejemplo, tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría generar cambios en la exposición al MPA. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo la colestiramina, antibióticos) deben utilizarse con precaución debido a su potencial para reducir el nivel en plasma y a la eficacia del Micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5). Debe realizarse una monitorización terapéutica del MPA cuando se cambia la terapia combinada (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o asegurar una inmunosupresión adecuada en los pacientes con elevado riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos).

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

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

Poblaciones especiales

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

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45-49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto micofenolato de mofetilo está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante.

Los pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato de mofetilo.

El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una 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 elevado riesgo de aborto y de malformaciones congénitas cuando se utiliza micofenolato de mofetilo en el embarazo, se deben tener en cuenta todos los esfuerzos necesarios para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por todo ello, 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, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Siempre que sea posible es preferible dos formas complementarias de anticoncepción simultánea para minimizar el potencial fallo en la anticoncepción y un embarazo no intencionado.

Para consejos sobre anticoncepción para hombres ver la 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 contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administraba con micofenolato de mofetilo que cuando se administraba aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8%) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas del MPAG y de aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que Micofenolato de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, por 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 ácido micofenólico (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. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato de mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática (por ej., colestiramina, ciclosporina A, antibióticos).

Deben utilizarse con precaución los medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de Micofenolato de mofetilo.

Colestiramina

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

Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimentó variaciones debidas a Micofenolato de mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento en el AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática, dando como resultado la reducción de las exposiciones al MPA de un 30 al 50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo y CsA en comparación con los pacientes tratados con sirolimus o belatacept y dosis similares de Micofenolato de mofetilo (ver también la sección 4.4). Por el contrario, se debe esperar cambios en la exposición de MPA cuando se cambia a los pacientes de CsA a uno de los inmunosupresores que no interfiere con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos productores de β -glucuronidasa utilizados para eliminar bacterias del intestino (ej. antibióticos de las siguientes clases: aminoglicósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, y penicilinas) pueden interferir en la circulación enterohepática con MPAG/MPA dando lugar a una exposición sistémica reducida a MPA.

Se dispone de la información referente a los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacino o amoxicilina con ácido clavulánico

Se ha informado de reducciones en las concentraciones de MPA (en pre-dosis) de alrededor del 50% en los receptores de trasplante renal en los días inmediatamente posteriores al inicio de la administración oral de ciprofloxacino o de amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuo de antibióticos y a cesar a los pocos días de la interrupción del tratamiento. El cambio en el nivel de predosis puede no representar exactamente los cambios en la exposición total a MPA. Por lo tanto, normalmente no debería ser necesario un cambio en la dosis de Micofenolato mofetilo en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar una estrecha vigilancia clínica durante el tratamiento de combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.

Norfloxacino y metronidazol

En voluntarios sanos, no se observó una interacción significativa cuando se administró de forma concomitante Micofenolato de mofetilo con norfloxacino o metronidazol por separado. Sin embargo,

norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición a la MPA en aproximadamente un 30% después de una dosis única de micofenolato mofetilo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad de MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (ej. isavuconazol, telmisartan)

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran estos medicamentos de forma concomitante con Micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol

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

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y Micofenolato de mofetilo resultó en una disminución de aproximadamente 30 % de las concentraciones de MPA. Telmisartan cambia la eliminación de MPA mediante la mejora de la expresión PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez resulta en una expresión y actividad mejorada de UGT1A9. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes, las tasas de pérdida de injertos o los perfiles de eventos adversos entre los pacientes con Micofenolato de mofetilo, con y sin telmisartan como medicación concomitante, no se observaron consecuencias clínicas de la farmacocinética de la interacción entre medicamentos.

Ganciclovir

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

Anticonceptivos orales

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

Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA entre el 18% y el 70% (AUC_{0-12h}). Se recomienda vigilar 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 de forma concomitante.

Sevelamer

La administración concomitante de Micofenolato de mofetilo con sevelamer disminuyó la C_{max} del MPA y del AUC_{0-12h} en un 30 % y un 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (es decir, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. No existen más datos de Micofenolato de mofetilo con quelantes de fosfato que los obtenidos con sevelamer.

Tacrolimus

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

Vacunas de organismos vivos

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

Interacción potencial

La administración conjunta de probenecid con micofenolato mofetilo en monos aumenta 3 veces el AUC plasmático de MPAG. Por lo tanto, otras sustancias conocidas que sufren secreción tubular renal pueden competir con MPAG y, por lo tanto, elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o de otra sustancia que sufriendo secreción tubular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles

Se debe evitar tomar Micofenolato en casos de embarazo. Por lo tanto, mujeres potencialmente fértiles deben utilizar al menos una forma de anticoncepción fiable (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, durante el tratamiento y durante seis semanas después de suspender el tratamiento, a no ser que la abstinencia sea el método de anticoncepción elegido. Se prefiere que al menos haya dos formas de anticoncepción complementarias.

Embarazo

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

Los 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 asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo las mujeres potencialmente fértiles deben tener dos pruebas negativas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml con el fin de excluir cualquier exposición no intencionada del embrión al micofenolato;

Se recomienda realizar la segunda prueba 8-10 días después de la primera. Para trasplantes de donantes fallecidos, si no es posible realizar los dos tests en 8-10 días antes de comenzar el tratamiento (debido a la disponibilidad del órgano a trasplantar), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacer de nuevo un tests a los 8-10 días.

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 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 mofetilo.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los nacidos vivos receptores de 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 malformaciones que fueron notificadas con más frecuencia han sido:

- Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones congénitas tales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e 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)

Lactancia

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

Hombres

La evidencia clínica limitada no indica un aumento en el riesgo de malformaciones o aborto espontáneo después de la exposición paternal a micofenolato de mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. No se conoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en los datos de animales muestran que la máxima cantidad de MPA que se puede transferir de forma potencial a la mujer es demasiado baja por lo que sería improbable que tenga algún efecto.

Micofenolato ha demostrado ser genotóxico en estudios en animales a concentraciones que exceden las exposiciones terapéuticas humanas solo que no pueden ser excluidas completamente por pequeños márgenes el riesgo de efectos genotóxicos sobre células de esperma.

Por lo tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: en pacientes hombres sexualmente activos y sus parejas mujeres se recomienda que utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento del paciente hombre y durante 90 días después de finalizar el tratamiento con Micofenolato de mofetilo.

Los pacientes hombres potencialmente reproductivos deben ser conscientes de este riesgo potencial de concebir un hijo y deben solicitar consejo a personal médico cualificado.

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyan Micofenolato de mofetilo, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente de piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo el seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas

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

Población pediátrica

En un ensayo clínico, que incluía 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de Micofenolato de mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en

pacientes adultos tratados con 1 g de Micofenolato de mofetilo 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 (≥ 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 invasiva tisular por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Otras reacciones adversas

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

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

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación por órgano y sistema | | Reacciones adversas al fármaco |
|--|----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuentes | Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster |
| | Frecuentes | Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en la piel, candidiasis vaginal, rinitis |
| Tumores benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos) | Muy frecuentes | - |
| | Frecuentes | Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel |
| Trastorno de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Leucopenia, trombocitopenia, anemia |
| | Frecuentes | Pancitopenia, leucocitosis |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | - |
| | Frecuentes | Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | Muy frecuentes | - |
| | Frecuentes | Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | - |

| | | |
|---|----------------|---|
| | Frecuentes | Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia |
| Trastornos cardíacos | Muy frecuentes | - |
| | Frecuentes | Taquicardia |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Hipotensión, hipertensión, vasodilatación |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Derrame pleural, disnea, tos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos |
| Trastornos hepatobiliares | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Hipertrofia cutánea, erupción, acné, alopecia |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Insuficiencia renal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia |
| Exploraciones complementarias | Muy frecuentes | -- |
| | Frecuentes | Aumento de los enzimas hepáticos, aumento de creatinina en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de 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 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.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

Infecciones

Se han comunicado casos de infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores que incluían Micofenalo de mofetilo.

Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han registrado casos de aplasia pura de células rojas (PRCA) en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Se han observado casos aislados de morfología neutrófila anormal, que incluyen la anomalía de Pelger-Huet adquirida en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Estos cambios no están asociados a una función neutrófila alterada. Estos cambios pueden sugerir una “desviación a la izquierda” en la maduración de los leucocitos en las investigaciones hermatológicas, que pueden interpretarse de forma errónea como signo de infección en pacientes inmunosuprimidos como los que reciben Micofenolato de mofetilo.

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, principalmente en el primer trimestre, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos

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

Trastornos torácicos, respiratorios y mediastínicos

Se han registrado 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 inmunológico

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia desconocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC L04AA06.

Mecanismo de acción

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente, a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato de mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo tras un trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{\text{máx}}$ del MPA en presencia de alimentos.

El micofenolato de mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil transferasa (UGT1A9 isoforma) para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se convierte de nuevo a MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se formó un acilglucurónido menor (AcMPAG). El AcMPAG es farmacológicamente activo y se sospecha que es responsable de algunos de los efectos secundarios de MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminación

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

A concentraciones clínicamente encontradas, el MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG ($>100\mu\text{g/mL}$), se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. Al interferir con la circulación enterohepática de las drogas, secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina, reducen el ABC del MPA (ver la sección 4.9).

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que en los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $<25 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^{-2}$), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75% superior que en individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave fue 3 - 6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de Micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m^2 de Micofenolato de mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de Micofenolato de mofetilo dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y

tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes que toman anticonceptivos orales

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron

con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica con las dosis recomendadas. En el mono, con la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de Micofenolato de mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Povidona (K-90)
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico

Recubrimiento del comprimido:

Hidroxipropilmetilcelulosa
Dióxido de titanio (E 171)
Polietilenglicol 400
Polietilenglicol 6000
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro negro
Óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVdC-aluminio en tamaño de envase de 50, 150 y 250 comprimidos en cada envase. 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

GENESIS PHARMA S.L.
Calle Lorena 3. Urb. Parquelagos.
Galapagar.
28420-Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73170

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

Septiembre 2014/Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2019