

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo NORMON 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Micofenolato mofetilo NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Micofenolato mofetilo NORMON 250 mg: Comprimidos de color rosáceo, redondos y biconvexos.

Micofenolato mofetilo NORMON 500 mg: Comprimidos de color rosáceo, alargados y biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

##### Posología

##### *Uso en trasplante renal*

##### Adultos

El inicio de la administración de micofenolato 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 (dosis diaria total = 2 g).

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

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de Micofenolato mofetilo NORMON deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup>, deben recibir una dosis de

1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

#### Población pediátrica <2 años

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

#### *Uso en trasplante cardíaco*

##### Adultos

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

##### Población pediátrica:

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

#### *Uso en trasplante hepático*

##### Adultos

Se debe administrar micofenolato por vía intravenosa durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de micofenolato oral, 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 total = 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  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2.). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Insuficiencia hepática grave*

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

#### *Tratamiento durante episodios de rechazo*

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con micofenolato. No hay fundamentos para ajustar la dosis de micofenolato 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 triturar los comprimidos de micofenolato mofetilo NORMON.

### **4.3. Contraindicaciones**

Micofenolato mofetilo NORMON 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 mofetilo NORMON (ver sección 4.8).

Micofenolato mofetilo NORMON 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 mofetilo NORMON 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 mofetilo NORMON 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 mofetilo NORMON no se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Neoplasias

Los pacientes que reciben Micofenolato mofetilo NORMON como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

##### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato mofetilo NORMON, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8).

Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones 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. Los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

En los pacientes que reciben micofenolato mofetilo NORMON en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de Micofenolato mofetilo por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe

considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron Micofenolato mofetilo NORMON en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

#### Sangre y sistema inmunitario

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

En pacientes tratados con Micofenolato mofetilo NORMON en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el Micofenolato mofetilo NORMON induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Micofenolato mofetilo NORMON. Cualquier cambio en el tratamiento con Micofenolato mofetilo NORMON, 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 mofetilo NORMON que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

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

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

### Gastrointestinal

Se ha relacionado al Micofenolato mofetilo NORMON con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenolato mofetilo NORMON debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato mofetilo NORMON es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (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 actuar con 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 sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, por ejemplo la colestiramina, debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de Micofenolato mofetilo NORMON (ver también sección 4.5).

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

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

### Poblaciones especiales

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

### Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratogénico 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 mofetilo NORMON está contraindicado en el embarazo a menos que no hayan disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante.

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

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 demuestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo NORMON, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido (ver sección 4.5). 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.

#### 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.

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

### Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato de mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. 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 de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato de mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

### Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs):

Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato 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 mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

### Colestiramina

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

### Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato.

### Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis



parecidas de micofenolato 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 interfieran con el ciclo enterohepático del MPA.

### Telmisartan

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones de 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 mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

### Ganciclovir

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

### Anticonceptivos orales

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

### Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% ( $AUC_{0-12h}$ ). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de micofenolato mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

### Sevelamer

La administración concomitante de Micofenolato mofetilo NORMON con sevelamer disminuyó la  $C_{max}$  del MPA y el AUC (0.12h) en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Micofenolato mofetilo NORMON al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato sólo existen datos de micofenolato mofetilo con sevelamer.

#### Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

#### Norfloxacin y metronidazol

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

#### Ciprofloxacino y 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 NORMON. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

#### Tacrolimus

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

#### Otras interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato de mofetilo en el mono eleva al triple el valor de AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

#### Vacunas de organismos vivos

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

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos

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

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

##### 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 mofetilo NORMON, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo NORMON, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

##### Embarazo

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

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

Antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato mofetilo NORMON, 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 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a Micofenolato mofetilo NORMON en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p. ej Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo (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;
- Agénesis 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 el micofenolato de mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato mofetilo NORMON 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 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 los riesgos potenciales de engendrar un hijo con un profesional sanitario cualificado.

### **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 mofetilo NORMON en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

### Neoplasias malignas

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

inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6% de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1% de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

### Infecciones oportunistas

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

### Población pediátrica

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

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

### Otras reacciones adversas

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $1/100$  a  $<1/10$  de los pacientes tratados con micofenolato

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, notificadas en pacientes tratados con micofenolato en los ensayos clínicos en transplante renal, cardíaco y hepático cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides**

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

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 piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl 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

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
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 de la piel, prurito, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenada sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso



NOTA: 501 (2 g diarios de Micofenolato mofetilo NORMON), 289 (3 g diarios de Micofenolato mofetilo NORMON) y 277 (2 g diarios de Micofenolato mofetilo NORMON IV/3 g diarios de Micofenolato mofetilo NORMON 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 mofetilo NORMON, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas 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 (incluida la colitis por citomegalovirus), ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y atrofia de las vellosidades intestinales.

### Infecciones

Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Micofenolato mofetilo NORMON.

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

En pacientes tratados con Micofenolato mofetilo NORMON 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 NORMON.

### 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 congénitas expuestas a micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre, ver sección 4.6.

#### Trastornos congénitos

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

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con micofenolato 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: <http://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

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

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de Micofenolato mofetilo NORMON (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 inosin monofosfato-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 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 mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del transplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40% en la  $C_{m\acute{a}x}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato 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 97%.

## Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isorforma UGT1A9), para formar el glucorónido fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica. *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG).

El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del MMF (diarrea, leucopenia).

## Eliminación

La cantidad de 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 mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta por la orina en forma de MPAG.

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

La 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; la isoforma OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente 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 postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30% más bajo y una C<sub>max</sub> aproximadamente un 40% más baja que en el período postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28-75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los 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 transplantado, el valor medio del AUC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC (0-12) del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes transplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de micofenolato.

#### *Insuficiencia hepática*

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación 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 (entre 2 y 18 años) con trasplante renal, tratados dos veces al día con  $600 \text{ mg/m}^2$  de micofenolato 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 mofetilo dos veces al día, en los períodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos post-trasplante inicial y tardío.

#### *Pacientes de Edad avanzada*

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

#### *Pacientes que toman anticonceptivos orales*

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato (ver además sección 4.5). En un estudio realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato (1 g, 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 un influencia clínicamente relevante de micofenolato sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En modelos experimentales, el micofenolato 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  $C_{max}$ ) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o  $C_{max}$ ) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

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

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2 a 3 veces la exposición clínica a la dosis 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 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, agnatia e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante

cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

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

Celulosa microcristalina (E-460)

Povidona (E-1201)

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (E-470b)

#### Recubrimiento:

Laca azul índigo (E-132)

Óxido de hierro rojo (E-172)

Hipromelosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 6000.

## **6.2. Incompatibilidades**

No se conocen.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original.

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

Estuches de cartón con blisters de Aluminio/PVC:

Micofenolato mofetilo NORMON 250 mg: se presenta en envases de 100 comprimidos.

Micofenolato mofetilo NORMON 500 mg: se presenta en envases de 50 y 150 (E.C.) comprimidos.

## **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**

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

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

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

Mayo de 2011

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

Marzo 2018