

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo Accord 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene el equivalente a 500 mg de micofenolato mofetilo (como sal de hidrocloreuro).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino. El pH se encuentra dentro del rango de 2.4 a 4.1 aproximadamente y la osmolaridad dentro del rango de 300 a 340 mOsmol/ Kg aproximadamente después de la reconstitución y dilución con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % a una concentración de 6 mg/ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN INTRAVENOSA DE MICOFENOLATO DE MOFETILO NO DEBE SER ADMINISTRADA MEDIANTE BOLUS O INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA.

Posología

Este medicamento es una forma farmacéutica alternativa a las formas orales de micofenolato de mofetilo (cápsulas, comprimidos y polvo para suspensión oral) que puede ser administrada durante 14 días. La dosis inicial de Micofenolato de mofetilo Accord debe administrarse, dentro de las 24 horas siguientes al trasplante.

Trasplante renal:

La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Trasplante hepático:

La dosis recomendada de Micofenolato de mofetilo en pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1 g administrados 2 veces al día (dosis total diaria = 2 g). Se debe continuar la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración oral de micofenolato de mofetilo, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral

recomendada de micofenolato de mofetilo en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 3 g).

Uso en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Micofenolato de mofetilo en pacientes pediátricos. No se dispone de datos farmacocinéticos de Micofenolato de mofetilo en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal. No hay datos farmacocinéticos disponibles tras trasplante hepático en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada sometidos a trasplante renal o hepático es de 1 g administrado dos veces al día.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe vigilar atentamente 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 hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave

Los pacientes trasplantados renales con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis.

Tratamiento durante los episodios de rechazo:

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato 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 Accord. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No hay datos disponibles para el tratamiento del primer rechazo o rechazo refractario en pacientes pediátricos trasplantados.

Forma de administración

Después de la reconstitución a una concentración de 6 mg/ml, el medicamento debe ser administrado mediante perfusión intravenosa lenta durante un periodo de 2 horas ya sea en una vena periférica o central (ver sección 6.6).

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, evítese el contacto directo con la piel o membranas mucosas, tanto del polvo seco como de las soluciones preparadas de micofenolato de mofetilo. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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).

Este medicamento está contraindicado en pacientes alérgicos a polisorbato 80.

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).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar, ver sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben este medicamento 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 de mofetilo, 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 deberán 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. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19

En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo 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 de 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 de mofetilo que desarrollen 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 de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos casos, la sustitución de micofenolato de 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 casos 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 de mofetilo debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio principio activo, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo 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 este medicamento 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 este medicamento. Cualquier cambio en el tratamiento con Micofenolato de mofetilo Accord, 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 insuficiencia de la médula ósea.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con este principio activo 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 Micofenolato de mofetilo 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. Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato de mofetilo 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 tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo la colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5). Se prevé un cierto grado de recirculación enterohepática tras la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Se considera apropiada una monitorización terapéutica del ácido micofenólico cuando se cambie de terapia combinada (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar la adecuada inmunosupresión en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, inclusión o retirada de medicamento con interacción).

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 mofetilo en combinación con sirolimus (ver también sección 4.5).

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo superior de sufrir eventos adversos como ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejido por citomegalovirus) y posiblemente de hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, comparado con los individuos más jóvenes (ver sección 4.8).

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno en humanos. Después de la exposición a micofenolato de mofetilo durante el embarazo se han reportado aborto espontáneo (en una tasa de 45% al 49%) y malformaciones (en una tasa estimada de 23% al 27%). Por lo tanto, Micofenolato de mofetilo está contraindicado en el embarazo salvo que no haya ningún tratamiento alternativo posible para prevenir el rechazo del trasplante. Se debe advertir a las pacientes mujeres en edad fértil de los riesgos y deben seguir las recomendaciones indicadas en la sección 4.6. (p. ej. Métodos anticonceptivos, tests de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los médicos deben asegurarse de que las mujeres que tomen micofenolato entiendan el riesgo del daño para el bebé, la necesidad de una anticoncepción efectiva, y la necesidad de una consulta inmediata a su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deberían utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de empezar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, durante el tratamiento y hasta 6 semanas después de acabar el tratamiento con Micofenolato de mofetilo; a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar

simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

Materiales educativos

Con el fin de dar soporte a los pacientes en cuanto a evitar la exposición fetal a micofenolato y aportar información importante de seguridad adicional, el Titular de la Autorización de comercialización proporcionará a los profesionales sanitarios materiales educativos. Los materiales educativos reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad del micofenolato, proporcionarán consejo sobre anticoncepción antes de empezar el tratamiento y directrices sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe aportar al paciente toda la información sobre riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las pacientes mujeres en edad fértil y, cuando sea apropiado, a los pacientes varones.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni durante al menos 6 semanas después de la finalización del tratamiento. Los varones no deben donar semen durante el tratamiento ni hasta 90 días después de terminar el mismo.

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 mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos 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 consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos):

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

Colestiramina

Tras la administración oral 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 de mofetilo.

Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato de mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante con CsA, 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 de mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios

en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de Micofenolato de mofetilo. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacin y metronidazol

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo 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 de mofetilo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede cambiar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con Micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol

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

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Terlmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato de mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis 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 de mofetilo Accord (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 de 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 de 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 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 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 de mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamero

La administración concomitante de micofenolato de mofetilo con sevelamer disminuyó la C_{max} del MPA y del (AUC_{0-12h}) en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: 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. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de micofenolato de mofetilo con sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y la $C_{máx}$ 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 de mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes trasplantados de hígado tratados con tacrolimus. Sin embargo, 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.

Posibles interacciones

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el

tratamiento con Micofenolato de mofetilo, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato de mofetilo, a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo:

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

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 asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda que la segunda prueba se realice 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 de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como labio hendidoleporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (p. ej. Coloboma);
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;

- Anomalías renales.

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia:

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato de mofetilo Accord está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato 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 con potencial reproductivo deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Micofenolato de mofetilo Accord tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Micofenolato de mofetilo Accord puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblores o hipotensión y, por tanto, advertir a los pacientes de actuar con precaución cuando conduzcan o usen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total estimado de 1268 pacientes en cuatro ensayos clínicos recibieron micofenolato de mofetilo para la prevención del rechazo agudo de trasplante de órgano. De estos, 991 fueron incluidos en tres estudios renales, y 277 en un estudio hepático. En el estudio hepático y en dos de los estudios renales se utilizó

como comparador azatioprina mientras que el otro estudio renal fue controlado con placebo. En todos los brazos de tratamiento los pacientes recibieron también ciclosporina y corticosteroides. Los tipos de reacciones adversas notificadas durante el periodo post-comercialización con micofenolato de mofetilo son similares a aquellos observados en los ensayos controlados renal y hepático.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas RAMs en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal y hepático.

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

Reacciones Adversas al fármaco (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Trasplante renal (n = 991)	Trasplante hepático (n = 277)
	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozoarias	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Neoplasia benigna de piel	Frecuente	Frecuente
Linfoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastorno linfoproliferativo	Poco frecuente	Poco frecuente
Neoplasia	Frecuente	Frecuente
Cáncer de piel	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Acidosis	Frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente
Hiperglicemia	Frecuente	Muy frecuente

Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuente
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Estado confusional	Frecuente	Muy frecuente
Depresión	Frecuente	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente	Muy frecuente
Agitación	Poco frecuente	Frecuente
Ansiedad	Frecuente	Muy frecuente
Pensamiento anormal	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Frecuente	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertonía	Frecuente	Frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente
Temblor	Frecuente	Muy frecuente
Convulsión	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Muy frecuente
Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Bronquiectasias	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente
Gastrointestinal disorders		
Distensión abdominal	Frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Colitis	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución del apetito	Frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente
Esofagitis	Frecuente	Frecuente
Eructos	Poco frecuente	Poco frecuente
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente
Gastritis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente

Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	Poco frecuente	Muy rara
Trastornos hepato biliares		
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato dehidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente	Muy frecuente
Hepatitis	Frecuente	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Muy frecuente
Ictericia	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Acne	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Frecuente	Frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de creatinina sérica	Frecuente	Muy frecuente
Aumento de urea sérica	Poco frecuente	Muy frecuente
Hematuria	Muy frecuente	Frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Frecuente	Muy frecuente
Edema	Muy frecuente	Muy frecuente
Hernia	Frecuente	Muy frecuente
Malestar	Frecuente	Frecuente
Dolor	Frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco frecuente	Poco frecuente

Nota: 991 (2 g / 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 y hepático respectivamente.

Las reacciones adversas atribuibles a la perfusión venosa periférica fueron flebitis y trombosis, las cuales se observaron en el 4% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato de mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Estos cambios no están asociados con una disfunción de los neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir una “desviación a la izquierda” en la maduración de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, que pueden ser malinterpretados como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como aquellos que reciben micofenolato de mofetilo.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, los cuales son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales complicadas a menudo por hemorragia, así como hematemesis, melena, y formas hemorrágicas de gastritis y colitis, fueron notificadas con frecuencia durante los ensayos clínicos pivotales. No obstante, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron, diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica en pacientes con diarrea relacionada con micofenolato de mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotales. El dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y periodo perinatal

Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestos a micofenolato mofetilo, sobre todo en el primer trimestre, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado 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.

Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotaes. El dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda también se notificó con mucha frecuencia.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo en el periodo pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato mofetilo y ácido micofenólico, caracterizado por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos notificados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (³ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores ATC L04A A06

Mecanismo de acción

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración intravenosa, micofenolato mofetilo experimenta una metabolización rápida y completa a MPA, su metabolito activo. La sustancia de origen, el micofenolato mofetilo, puede ser detectado sistémicamente durante la perfusión intravenosa. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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 co-administración 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.

Biotransformación

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

Eliminación

La cantidad de 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 fue 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. Los secuestradores de ácido biliar como colestiramina reducen el AUC del MPA por interferencia con la recirculación enterohepática del fármaco (ver sección 4.9).

La eliminación del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína asociada a resistencia multi fármaco 2 (MRP2) están involucradas en la eliminación del MPA; las isoformas de OATP, la MRP2 y la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados a la excreción biliar de glucuronidos. La proteína asociada a resistencia multi fármaco 1 (MDR1) también transporta MPA, pero su contribución parece limitada al proceso de absorción. En el riñón el MPA y sus metabolitos interactúan potencialmente con transportadores de aniones orgánicos renales.

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_{max} aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

Equivalencia con formas farmacéuticas orales

Los valores de AUC del MPA obtenidos tras la administración intravenosa de 1 g de micofenolato de mofetilo, dos veces al día, a pacientes sometidos a trasplante renal en el periodo post-trasplante inmediato, son comparables a los observados tras la administración por vía oral de 1 g de micofenolato de mofetilo, dos veces al día. Los valores del AUC del MPA en los pacientes sometidos a trasplante hepático, la administración de 1 g de micofenolato de mofetilo, dos veces al día, por vía intravenosa, seguida de la administración de 1,5 g de micofenolato de mofetilo, dos veces al día, por vía oral son similares a los encontrados en los pacientes con trasplante renal a los que se les ha administrado 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día.

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 ml/min/1,73m²), 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante 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 $AUC_{(0-12h)}$ del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del $AUC_{(0-12h)}$ 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 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 Accord.

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.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de micofenolato mofetilo y sus metabolitos no se ha visto alterada en los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes sometidos a trasplante.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato de mofetilo (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 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 vio afectada por la administración conjunta con micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.5).

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- 3 veces la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 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 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. 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, agnata, 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. (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 el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. 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

Micofenolato de mofetilo Accord:

Polisorbato 80

ácido cítrico

ácido clorhídrico

cloruro sódico

hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Micofenolato de mofetilo Accord no debe mezclarse o administrarse de forma concurrente a través del mismo catéter con otros medicamentos intravenosos u otras mezclas para perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Polvo para concentrado para solución para perfusión: 2 años.

Solución reconstituida y solución para perfusión:

Tras la reconstitución y dilución, la estabilidad química y física en uso de la solución para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas a 20-30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Polvo para concentrado para solución para perfusión: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio. Micofenolato de mofetilo Accord está disponible en envases de 4 viales o de 1 vial.

Puede que solo se comercialicen algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la Solución de Perfusión (6 mg/ml)

Micofenolato de mofetilo Accord no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

Micofenolato de mofetilo Accord debe prepararse en dos pasos: el primer paso es reconstituir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % y el segundo paso es diluir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. A continuación se da una descripción detallada de la preparación:

Paso 1.

a. Para cada dosis de 1 g se emplean dos viales de Micofenolato de mofetilo Accord. Reconstituir el contenido de cada vial mediante una inyección de 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %.

b. Agitar suavemente el vial para disolver el medicamento, se produce una solución ligeramente amarilla.

c. Antes de seguir diluyendo, inspeccionar la solución resultante en lo relativo a partículas y alteración del color. Descartar el vial si se observan partículas o alteración del color.

Paso 2.

a. Posteriormente diluir el contenido de dos viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) en 140 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. La concentración final de la solución es de 6 mg/ml de micofenolato de mofetilo.

b. Inspeccionar la solución para perfusión en lo relativo a partículas o alteración del color. Si se observan partículas o alteración del color desechar la solución para perfusión.

Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución debe efectuarse dentro de las 24 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento. Mantener las soluciones entre 15 y 30°C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79507

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

Marzo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022