

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

El cuerpo de la cápsula es color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra
La tapa de la cápsula es azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Micofenolato mofetilo Teva, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado 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 tratamiento debe iniciarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g).

Población pediátrica entre 2 y 18 años

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir cápsulas de micofenolato mofetilo a una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir cápsulas de micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor 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 la 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 cardiaco

Adultos

El tratamiento debe iniciarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Población pediátrica

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con trasplante cardiaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

Se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, comenzando posteriormente la administración de Micofenolato mofetilo Teva 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 de 3 g).

Población pediátrica

No se dispone de datos de 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 cardiaco o hepático.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de 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 retardo funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco 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 se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante 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 mofetilo Teva. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Micofenolato mofetilo Teva tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el tratamiento del rechazo inicial o refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

Forma de administración

Administración oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Micofenolato mofetilo Teva 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 Teva (ver sección 4.8).

Micofenolato mofetilo Teva 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 Teva 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).

No debe utilizarse Micofenolato mofetilo Teva durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Micofenolato mofetilo Teva 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 ultravioleta (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 Teva, tienen un riesgo mayor 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, por tanto 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. 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, y se debe considerar una actuación clínica apropiada.

En los pacientes que reciben micofenolato 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 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 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 Teva debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Micofenolato mofetilo Teva, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micofenolato mofetilo Teva 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. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetilo induce APCR. La APCR se puede resolver con una reducción de la dosis o con el cese del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. Cambios en el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, sólo se deben llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver sección 4.8).

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva 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 asociado al micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre las que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenolato mofetilo Teva debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato mofetilo Teva es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por tanto 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 el tratamiento de combinación de las pautas que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como, por ejemplo, la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.5). La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede

ser conveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (ej. ciclosporina por tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o suspensión de un medicamento con el que podría interactuar).

No se recomienda administrar micofenolato 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 además sección 4.5).

Poblaciones especiales

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

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 % al 49 %) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 % al 27 %) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del 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. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

Materiales informativos de seguridad

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 informativos de seguridad a los profesionales sanitarios. Los materiales informativos de seguridad 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.

Excipiente

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) 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 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 una disminución en la exposición del MPA, cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Este dato respalda la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato mofetilo con IBPs.

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

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

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 mofetilo.

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 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 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 interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

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

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico

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

Norfloxacino y metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

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

Isavuconazol

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

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (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 de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (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) produzca 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 deben 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 Teva y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales

La farmacodinamia y la farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas en un grado clínicamente relevante por la administración simultánea de micofenolato mofetilo (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}). Se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de Micofenolato mofetilo Teva en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato mofetilo 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 Teva 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 mofetilo con sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{max} del MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) 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 (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 sólo 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 del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

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

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

prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, 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 de un embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 8-10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otro test 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p. ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

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

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

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en madres en periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes (ver sección 4.3).

Hombres

La limitada evidencia clínica disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados

en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

Fertilidad

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 2-3 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 cardiaco. 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, agnathia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis 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 cardiaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de micofenolato mofetilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Micofenolato mofetilo puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y/o severas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6 %), leucopenia (hasta un 45,8 %), infecciones bacterianas (hasta un 39,9 %) y vómitos (hasta un 39,1 %) 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 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 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 reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardiaco.

Tabla 1 Reacciones adversas

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Infecciones bacterianas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones fúngicas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones protozoarias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Infecciones virales | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | | | |
| Neoplasia benigna de piel | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Linfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastorno linfoproliferativo | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Neoplasia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Cáncer de piel | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| Anemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aplasia pura de células rojas | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Fallo de la médula ósea | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Equimosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Leucocitosis | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Leucopenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancitopenia | Frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Pseudolinfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trombocitopenia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Acidosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipercolesterolemia | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hiperglicemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperpotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperlipidemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipocalcemia | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hipopotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipomagnesemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipofosfatemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hiperuricemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Gota | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Pérdida de peso | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Estado confusional | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Depresión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Insomnio | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Agitación | Poco frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Ansiedad | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pensamiento anormal | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Mareo | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dolor de cabeza | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertonía | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Parestesia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Somnolencia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Temblor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Convulsión | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Disgeusia | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trastornos cardiacos | | | |
| Taquicardia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos vasculares | | | |
| Hipertensión | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipotensión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Linfocele | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trombosis venosa | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vasodilatación | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Bronquiectasias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Tos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disnea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Enfermedad pulmonar intersticial | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| Derrame pleural | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Fibrosis pulmonar | Muy rara | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Distensión abdominal | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Dolor abdominal | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Colitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Estreñimiento | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disminución del apetito | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Diarrea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dispepsia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Esofagitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Eructos | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Flatulencia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Gastritis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hemorragia gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Úlcera gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hiperplasia gingival | Frecuente | Frecuente | Frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Íleo | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Ulceración bucal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Náuseas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancreatitis | Poco frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Estomatitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vómitos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hipogammaglobulinemia | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| Trastornos hepatobiliares | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina sérica | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Aumento de lactato dehidrogenasa sérica | Frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de enzimas hepáticas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hepatitis | Frecuente | Muy frecuente | Poco frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Ictericia | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Acné | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Alopecia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Erupción cutánea | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertrofia cutánea | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Artralgia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Debilidad muscular | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos renales y urinarios | | | |
| Aumento de creatinina sérica | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de urea sérica | Poco frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hematuria | Muy frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Insuficiencia renal | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Astenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Escalofríos | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Edema | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hernia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Malestar | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Dolor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pirexia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| NOVO | | | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tumores malignos

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardiaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

Infecciones

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 mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. 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 mofetilo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato 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 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 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 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 pivotaes. No obstante, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos.

La investigación endoscópica en pacientes con diarrea relacionada con micofenolato mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

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

Embarazo, puerperio y periodo perinatal

Se han notificado casos de abortos espontáneos 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 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 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 inmunológico

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato 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 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

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/m² 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 dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben Micofenolato mofetilo Teva 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 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 Teva (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 mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado 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, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4+ humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

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 trasplante 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 trasplantados 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 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.

El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático presentaron 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).

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 algunos 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 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la recirculación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas 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.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (intervalo 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), 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. 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 se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC_{0-12h} del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del AUC_{0-12h} del MPAG fue 2–3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo 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 mofetilo Teva.

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 estos procesos dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m² 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 periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada

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 estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato 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 0,20 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 mofetilo en la acción 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. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no fue tumorigénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (AUC o C_{máx}) 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_{máx}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardiaco 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.

En los estudios teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorpciones fetales y malformaciones con 6 mg/kg/día en la rata (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y 90 mg/kg/día en el conejo (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 cardiaco (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 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 consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente 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

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (maíz)
Povidona K-30
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Tapa

Carmín índigo (E132)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cuerpo

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol e hidróxido potásico.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVdC-aluminio transparentes en tamaños de envase de 100 ó 300 o 100 x 1 cápsulas por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)
EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)
EU/1/07/439/006 (100 x 1 cápsulas)

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

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2008
Fecha de la última renovación: 19/noviembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

Micofenolato mofetilo Teva comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Micofenolato mofetilo Teva en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado 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 tratamiento debe iniciarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g).

Población pediátrica entre 2 y 18 años

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor 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 la 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 cardiaco

Adultos

El tratamiento debe iniciarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco es de 1,5 g administrada dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Población pediátrica

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con trasplante cardiaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

Se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso durante los 4 primeros días siguientes al trasplante hepático, comenzando posteriormente la administración de Micofenolato mofetilo Teva 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 de 3 g).

Población pediátrica

No se dispone de datos de 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 cardiaco y hepático.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de 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 retardo funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco 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 se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Tratamiento durante 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 mofetilo Teva. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Micofenolato mofetilo Teva tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el tratamiento del rechazo inicial o refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

Forma de administración

Administración oral.

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

Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos.

4.3 **Contraindicaciones**

Micofenolato mofetilo Teva 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 Teva (ver sección 4.8).

Micofenolato mofetilo Teva 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 Teva 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).

No debe utilizarse Micofenolato mofetilo Teva durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).

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

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores con asociaciones de medicamentos, incluyendo Micofenolato mofetilo Teva, 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 ultravioleta (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 Teva, 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, por tanto 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, y se debe considerar una actuación clínica apropiada.

En los pacientes que reciben micofenolato 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 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 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 Teva debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Micofenolato mofetilo Teva, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micofenolato mofetilo Teva 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. Puede ser apropiado interrumpir o finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato mofetilo induce APCR. La APCR se puede resolver con una reducción de la dosis o con el cese del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva. Cambios en el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, sólo se deben llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver sección 4.8).

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

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva 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 asociado al micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de reacciones adversas en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Micofenolato mofetilo Teva debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato mofetilo Teva es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por tanto, 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 el tratamiento de combinación de las pautas que incluyan inmunosupresores, que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como, por ejemplo, la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.5). La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser conveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (ej. ciclosporina por tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o suspensión de un medicamento con el que podría interactuar).

No se recomienda administrar micofenolato 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 además sección 4.5).

Poblaciones especiales

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

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 % al 49 %) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 % al 27 %) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del 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. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato de mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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

Materiales informativos de seguridad

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 informativos de seguridad a los profesionales sanitarios. Los materiales informativos de seguridad 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.

Excipiente

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del glucurónido fenólico del MPA (MPAG) 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 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 una disminución en la exposición del MPA, cuando se administraron antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e IBPs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol; junto con micofenolato mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o tasas de pérdida de injerto entre los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman IBPs y los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman IBPs, no se observaron diferencias significativas. Este dato respalda la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos debido a que la reducción en la exposición cuando se co-administra micofenolato mofetilo con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando se co-administra micofenolato mofetilo con IBPs.

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

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

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 mofetilo.

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 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 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 interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

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

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50 % en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un

cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de Micofenolato mofetilo Teva. 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 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 mofetilo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

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

Isavuconazol

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

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (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 de injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (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) produzca 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 deben 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 Teva y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales

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

Rifampicina

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

Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato mofetilo 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 Teva 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 mofetilo con sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{max} del MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día, mañana y tarde) 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 (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 sólo 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 del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

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

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

Antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, 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 de un 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 los pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

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

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

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Micofenolato mofetilo Teva está contraindicado en madres en periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes (ver sección 4.3).

Hombres

La limitada evidencia clínica disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

Fertilidad

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 2-3 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 cardiaco. 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, agnathia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis 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 cardiaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de micofenolato mofetilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Micofenolato mofetilo puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y/o severas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6 %), leucopenia (hasta un 45,8 %), infecciones bacterianas (hasta un 39,9 %) y vómitos (hasta un 39,1 %) 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 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 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 reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardiaco.

Tabla 1 Reacciones adversas

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Infecciones bacterianas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones fúngicas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones protozoarias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Infecciones virales | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | | | |
| Neoplasia benigna de piel | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Linfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastorno linfoproliferativo | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Neoplasia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Cáncer de piel | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| Anemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aplasia pura de células rojas | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Fallo de la médula ósea | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Equimosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Leucocitosis | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Leucopenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancitopenia | Frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Pseudolinfoma | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trombocitopenia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Acidosis | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipercolesterolemia | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hiperglicemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperpotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hiperlipidemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Hipocalcemia | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hipopotasemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipomagnesemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipofosfatemia | Muy frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Hiperuricemia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Gota | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Pérdida de peso | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Estado confusional | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Depresión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Insomnio | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Agitación | Poco frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Ansiedad | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pensamiento anormal | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Mareo | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dolor de cabeza | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertonía | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Parestesia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Somnolencia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Temblor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Convulsión | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Disgeusia | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Trastornos cardiacos | | | |
| Taquicardia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos vasculares | | | |
| Hipertensión | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipotensión | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Linfocele | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trombosis venosa | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vasodilatación | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Bronquiectasias | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Tos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disnea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Enfermedad pulmonar intersticial | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| Derrame pleural | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Fibrosis pulmonar | Muy rara | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Distensión abdominal | Frecuente | Muy frecuente | Frecuente |
| Dolor abdominal | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Colitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Estreñimiento | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Disminución del apetito | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Diarrea | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Dispepsia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Esofagitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Eructos | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Flatulencia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Gastritis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hemorragia gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Úlcera gastrointestinal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hiperplasia gingival | Frecuente | Frecuente | Frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| Íleo | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Ulceración bucal | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Náuseas | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pancreatitis | Poco frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
| Estomatitis | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vómitos | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hipogammaglobulinemia | Poco frecuente | Muy rara | Muy rara |
| Trastornos hepatobiliares | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina sérica | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Aumento de lactato dehidrogenasa sérica | Frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de enzimas hepáticas | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hepatitis | Frecuente | Muy frecuente | Poco frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Ictericia | Poco frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Acné | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Alopecia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Erupción cutánea | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hipertrofia cutánea | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Artralgia | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Debilidad muscular | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos renales y urinarios | | | |
| Aumento de creatinina sérica | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Aumento de urea sérica | Poco frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hematuria | Muy frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Insuficiencia renal | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Astenia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Escalofríos | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Edema | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Hernia | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Malestar | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Dolor | Frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Pirexia | Muy frecuente | Muy frecuente | Muy frecuente |
| Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de | Poco frecuente | Poco frecuente | Poco frecuente |

| Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas | Trasplante renal | Trasplante hepático | Trasplante cardiaco |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia | Frecuencia |
| NOVO | | | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tumores malignos

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardiaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de tumores malignos en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

Infecciones

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 mofetilo (2 g ó 3 g diarios) juntos con otros inmunosupresores, en los ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome por citomegalovirus (CMV) y Herpes simple. 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 mofetilo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Hipersensibilidad

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

Embarazo, puerperio y periodo perinatal

Se han notificado casos de abortos espontáneos 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 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 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 inmunológico

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato 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 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

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/m² 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 dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben Micofenolato mofetilo Teva 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 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 Teva (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 mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado 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, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4+ humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

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 trasplante 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 trasplantados 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 un 97 %.

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático presentaron 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).

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 algunos 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 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la recirculación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas 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.

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (intervalo 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m²), 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. 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 se dispone de datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardiaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC_{0-12h} del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retardo funcional postrasplante. El valor medio del AUC_{0-12h} del MPAG fue 2–3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retardo 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 mofetilo Teva.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m² 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 periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada

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 estudio realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato 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 0,20 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 mofetilo en la acción 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. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la administración conjunta con micofenolato mofetilo (ver además sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no fue tumorigénico. 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_{máx}) 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_{máx}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardiaco 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.

En los estudios teratológicos en ratas y conejos se produjeron resorpciones fetales y malformaciones con 6 mg/kg/día en la rata (incluyendo anoftalmia, agnata, e hidrocefalia) y 90 mg/kg/día en el conejo (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 cardiaco (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 consistentes con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Povidona K-30
Estearato de magnesio
Croscarmelosa sódica

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (HPMC 2910)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talco
Laca aluminio índigo carmín (E 132)
Óxido de hierro negro (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de PVC/PVdC-aluminio transparentes en tamaños de envase de 50 ó 150 o 50 x 1 comprimidos por estuche.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2008
Fecha de la última renovación: 19/noviembre/2012

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H- 4042
Hungría

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

No procede.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato del programa educacional y un cuestionario de seguimiento de embarazo, incluyendo el medio de comunicación, la modalidad de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educacional tiene como objetivo asegurar que los profesionales sanitarios y los pacientes sean conscientes de la teratogenicidad y la mutagenicidad, la necesidad de pruebas de embarazo antes de empezar el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva, las medidas anticonceptivas requeridas tanto para pacientes masculinos como femeninos y qué hacer en caso de embarazo durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva.

El TAC debe asegurar que, en cada Estado Miembro (EM) donde Micofenolato mofetilo Teva esté

comercializado, a todos los profesionales sanitarios y pacientes que sean susceptibles de prescribir, dispensar o usar Micofenolato mofetilo Teva se les proporcione el siguiente paquete educacional:

- Materiales educativos para el médico
- Paquete de información para el paciente

El material educativo a los profesionales sanitarios debe contener:

- La Ficha Técnica
- Guía para el profesional sanitario

El paquete de información para el paciente debe contener:

- El prospecto
- Guía para los pacientes

Los materiales educativos se deben implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento y deben contener los siguientes elementos clave:

Se deben proporcionar guías separadas para profesionales sanitarios y para pacientes. Para pacientes, el texto debe ser separado adecuadamente para hombres y mujeres. Estas guías deben cubrir las siguientes áreas:

- Una introducción en cada guía informará al lector que el propósito de la guía es explicarle que se debe evitar una exposición fetal y como minimizar el riesgo de malformaciones congénitas y abortos espontáneos asociados a micofenolato mofetilo. Explicará que aunque esta guía es muy importante no proporciona toda la información sobre micofenolato mofetilo y que se debe leer detenidamente la Ficha Técnica (para profesionales sanitarios) y el prospecto (pacientes) que se proporcionan con el medicamento.
- Antecedentes sobre la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo en humanos. Esta sección proporcionará antecedentes importantes relativos a la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo. Proporcionará detalles sobre la naturaleza y la magnitud del riesgo en línea con la información proporcionada en la Ficha Técnica. La información proporcionada en esta sección facilitará un conocimiento correcto del riesgo y explicará la justificación de las siguientes medidas de prevención de embarazo. Las guías también deben mencionar que los pacientes no deben dar este medicamento a cualquier otra persona.
- Asesoramiento de los pacientes: esta sección enfatizará la importancia de un diálogo riguroso, informativo y permanente entre el paciente y el profesional sanitario sobre los riesgos de embarazo asociados con micofenolato mofetilo y las estrategias de minimización relevantes incluyendo las opciones de tratamiento alternativas si corresponde. Se remarcará la necesidad de planificar un embarazo.
- La necesidad de evitar una exposición fetal: Necesidades de anticonceptivos para pacientes con capacidad reproductiva antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo. Se explicarán las necesidades de anticonceptivos en varones sexualmente activos (incluidos aquellos sometidos a una vasectomía) y para pacientes mujeres en edad fértil. La necesidad de anticonceptivos antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo, incluyendo los detalles del tiempo durante el cual la anticoncepción se debe continuar después de finalizar el tratamiento será claramente expresada.

Además, el texto relativo a las mujeres debe explicar los requerimientos de pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con micofenolato mofetilo; incluyendo el consejo de dos pruebas de embarazo negativas antes de empezar el tratamiento y la importancia del momento adecuado para la realización de estas pruebas. Se explicará también la necesidad de pruebas de embarazo posteriores durante el tratamiento.

Aconsejar que los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos las seis semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Además, los hombres no deben donar

semen durante el tratamiento o los 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato.

Medidas de acción si se sospecha o se produce un embarazo durante el tratamiento o poco después de haber sido tratada con micofenolato mofetilo. Se debe informar a las pacientes que no deben dejar de tomar micofenolato mofetilo pero deben consultar a su médico inmediatamente. Se explicará que la línea de acción adecuada, basada en una evaluación del beneficio-riesgo individual, se determinará caso a caso mediante una discusión entre el médico y la paciente.

Además, se debe acordar con las autoridades nacionales competentes un cuestionario de seguimiento de embarazo que incluya detalles de exposición durante el embarazo incluido el calendario y la dosis; duración del tratamiento, antes y durante el embarazo; medicamentos concomitantes; riesgos teratogénicos conocidos y detalles completos de malformaciones congénitas. Éste se debe implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG
micofenolato mofetilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 cápsulas
300 cápsulas
100 x 1 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las cápsulas de Micofenolato mofetilo Teva deben manipularse con cuidado.
No abrir o triturar las cápsulas y respirar el polvo del interior de las cápsulas o permitir el contacto con la piel.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/439/001 (100 cápsulas)
EU/1/07/439/002 (300 cápsulas)
EU/1/07/439/006(100 x 1 cápsulas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

LÁMINA DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG
micofenolato mofetilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
micofenolato mofetilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

50 comprimidos
150 comprimidos
50 x 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Los comprimidos recubiertos de Micofenolato mofetilo Teva deben manipularse con cuidado
No triturar los comprimidos

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/439/003 (50 comprimidos)
EU/1/07/439/004 (150 comprimidos)
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimidos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

LÁMINA DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película
EFG
micofenolato mofetilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente
Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras EFG
micofenolato mofetilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza

Micofenolato mofetilo Teva es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.

El principio activo de este medicamento es el micofenolato mofetilo.

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir ciclosporina y corticosteroides).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva

ADVERTENCIA

Micofenolato causa malformaciones congénitas y abortos espontáneos. Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico.

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo, anticoncepción y lactancia”.

No tome Micofenolato mofetilo Teva,

- si es alérgico al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver Embarazo, anticoncepción y lactancia),
- si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva:

- si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes.
- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene, o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlceras de estómago.
- si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando Micofenolato mofetilo Teva.
- si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Micofenolato mofetilo Teva reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

Niños y adolescentes

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza en niños y adolescentes (entre 2 y 18 años) para prevenir un rechazo a un trasplante de riñón.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado en niños ni adolescentes (entre 2 y 18 años) para trasplante de corazón o hígado.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado nunca en niños menores de 2 años, dado que los datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad son limitados y no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Otros medicamentos y Micofenolato mofetilo Teva

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga:
 - azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante),
 - colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre),
 - rifampicina (antibiótico),
 - antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión),
 - quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato),
 - antibióticos (usados para tratar infecciones bacterianas),
 - isavuconazol (usado para tratar infecciones fúngicas),
 - telmisartán (usado para tratar presión arterial alta)
 - o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Anticoncepción en mujeres que toman Micofenolato mofetilo Teva

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

- Antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
- Durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Micofenolato mofetilo Teva

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. Se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos ya que esto reducirá el riesgo de embarazo no intencionado. **Consulte con su médico lo antes posible si cree que su método anticonceptivo puede no haber sido efectivo o si ha olvidado tomar la píldora anticonceptiva.**

No puede quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es post-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

Anticoncepción en hombres que toman Micofenolato mofetilo Teva

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Micofenolato mofetilo Teva.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y los tratamientos alternativos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

- Tiene intención de quedarse embarazada.
- Tiene alguna falta o cree que puede haber tenido una falta en su período menstrual o tiene un sangrado menstrual inusual o sospecha que puede estar embarazada.
- Ha tenido relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos eficaces.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo, siga tomando Micofenolato mofetilo Teva hasta que vea a su médico.

Embarazo

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50 %) y daños graves en el bebé no nacido (23-27 %). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida, donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

No tome Micofenolato mofetilo Teva si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Micofenolato mofetilo Teva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Si se siente somnoliento, adormecido o confundido, hable con su médico o enfermera y no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Micofenolato mofetilo Teva contiene sodio

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

3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Micofenolato mofetilo Teva es la siguiente:

Trasplante de riñón

Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 8 cápsulas (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 4 cápsulas por la mañana y otras 4 cápsulas por la noche.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces al día.

Trasplante de corazón

Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

Niños

No existe información sobre el uso de Micofenolato mofetilo Teva en niños con trasplante de corazón.

Trasplante de hígado

Adultos

La primera dosis de Micofenolato mofetilo Teva oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

Niños

No existe información sobre el uso de Micofenolato mofetilo Teva en niños con trasplante de hígado.

Forma de uso y vía de administración

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No las rompa ni las triture y no tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto. Evite el contacto con el polvo que se derrame de las cápsulas dañadas. Si se rompe o abre accidentalmente una cápsula, lávese la piel con agua y jabón. Si le entra polvo en los ojos o en la boca, enjuáguelos abundantemente con mucha agua corriente.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Si toma más Micofenolato mofetilo Teva del que debe

Es importante no tomar demasiadas cápsulas. Si toma más cápsulas de las que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguna, contacte con su médico o con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Micofenolato mofetilo Teva

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva

No deje de tomar Micofenolato mofetilo Teva aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a un médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves; puede necesitar tratamiento médico urgente:

- tiene un signo de infección, como fiebre o dolor de garganta.
- tiene un hematoma o sangrado inesperado.
- tiene una erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, con dificultad para respirar; puede estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento (como anafilaxia, angioedema).
- tiene deposiciones negras o sanguinolentas o vomita sangre o partículas oscuras parecidas a café molido. Pueden ser signos de una hemorragia en el estómago o los intestinos.

La frecuencia de ciertos efectos adversos depende del órgano trasplantado, es decir, algunos efectos adversos pueden ocurrir más o menos a menudo dependiendo de si este medicamento se está tomando para evitar que su cuerpo rechace un corazón trasplantado o un riñón trasplantado. En aras de la claridad, cada efecto adverso se enumera siempre clasificado según su frecuencia más alta.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones bacterianas, virales y/o fúngicas
- infección grave que puede afectar a todo el cuerpo
- disminución del número de glóbulos blancos, plaquetas o glóbulos rojos, que puede resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, dificultad al respirar y debilidad
- hemorragia debajo de la piel
- aumento del número de glóbulos blancos
- exceso de ácido en el cuerpo
- nivel alto de colesterol y/o lípidos en la sangre
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel alto de potasio en la sangre, nivel bajo de potasio, magnesio, calcio y/o fosfato en la sangre nivel alto de ácido úrico en la sangre, gota
- sensación de inquietud, anomalías del pensamiento, de la percepción y de los niveles de conciencia, depresión, sensación de ansiedad, dificultad para dormir
- aumento de la tensión de los músculos, espasmos, somnolencia, sensación de mareo, dolor de cabeza, hormigueo, pinchazos o entumecimiento
- latido cardíaco más rápido
- presión sanguínea baja/alta, dilatación de los vasos sanguíneos
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad respiratoria, tos
- vientre hinchado
- vómitos, dolor de estómago, diarrea, náuseas
- estreñimiento, indigestión, gases (flatulencia)
- pérdida de apetito
- cambios en diferentes parámetros analíticos
- inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos
- crecimiento de la piel, erupción cutánea, acné
- debilidad muscular
- dolor articular
- problemas renales
- sangre en la orina
- fiebre, sensación de frío, dolor, sensación de lasitud y debilidad
- retención de líquidos en el cuerpo
- parte de un órgano interno o tejido que sobresale a través de un punto débil en los músculos abdominales
- dolor muscular, del cuello y la espalda

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cáncer de piel, crecimiento de la piel no canceroso
- crecimiento anormal y excesivo de un tejido
- disminución del número de todas las células sanguíneas
- aumento de tamaño benigno de los ganglios linfáticos, cambios inflamatorios de la piel (pseudolinfoma)
- pérdida de peso
- pensamiento anormal
- convulsiones
- alteración del sentido del gusto
- coágulo de sangre que se forma dentro de una vena
- inflamación del tejido que reviste la pared interna del abdomen y recubre la mayoría de los órganos abdominales
- obstrucción intestinal
- inflamación del colon que causa dolor abdominal o diarrea (a veces causada por citomegalovirus), úlcera de la boca y/o de estómago y/o de duodeno, inflamación del estómago,

- del esófago y/o de la boca y los labios
- eructación
- caída del cabello
- malestar general
- sobrecrecimiento del tejido de las encías
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen y en la espalda

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones por protozoos
- crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- producción insuficiente de glóbulos rojos
- enfermedades graves de la médula óseaacumulación de líquido linfático en el cuerpo
- dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón). Consulte a su médico si desarrolla tos persistente o dificultad al respirar.
- disminución de la cantidad de anticuerpos en la sangre
- reducción intensa del número de ciertos glóbulos blancos (los síntomas posibles son fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes) (agranulocitosis)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- alteraciones de la pared interna del intestino delgado (atrofia vellosa intestinal)
- inflamación grave de la membrana que recubre el cerebro y la médula espinal
- inflamación grave del corazón y sus válvulas
- infecciones bacterianas que suelen causar un trastorno pulmonar grave (tuberculosis, infección micobacteriana atípica)
- enfermedad grave de los riñones (nefropatía asociada al virus BK)
- enfermedad grave del sistema nervioso central (leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC)
- disminución del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia)
- cambio en la forma de ciertos glóbulos blancos

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el estuche después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Micofenolato mofetilo Teva

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona K-30

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Tapa

Carmín índigo (E 132)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

Cuerpo

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

Tinta negra que contiene: shellac, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido potásico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cápsulas duras

Cuerpo: color caramelo opaco, impreso con “250” axialmente en tinta negra

Tapa: azul claro opaco impresa con “M” axialmente en tinta negra

Micofenolato mofetilo Teva 250 mg cápsulas duras se encuentra disponible en envases blister de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 100 o 300 o 100 x 1 cápsulas por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Países Bajos

Responsables de la fabricación

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Hungría

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG micofenolato mofetilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Micofenolato mofetilo Teva y para qué se utiliza

Micofenolato mofetilo Teva es un medicamento que se utiliza para suprimir la actividad inmune.

El principio activo de este medicamento es el micofenolato mofetilo.

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón o hígado. Se utiliza en combinación con otros medicamentos con una función similar (es decir, ciclosporina y corticosteroides).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva

ADVERTENCIA

Micofenolato causa malformaciones congénitas y abortos espontáneos. Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico.

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo, anticoncepción y lactancia”.

No tome Micofenolato mofetilo Teva,

- si es alérgico al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos,
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver Embarazo, anticoncepción y lactancia).
- si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Micofenolato mofetilo Teva.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva:

- si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes.
- si experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales inesperados y/o hemorragias.
- si tiene, o ha tenido, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlceras de estómago.
- si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada mientras usted o su pareja está tomando Micofenolato mofetilo Teva.
- si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Micofenolato mofetilo Teva reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) llevando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con un factor de protección alto.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

Niños y adolescentes

Micofenolato mofetilo Teva se utiliza en niños y adolescentes (entre 2 y 18 años) para prevenir un rechazo a un trasplante de riñón.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado en niños ni adolescentes (entre 2 y 18 años) para trasplante de corazón o hígado.

Micofenolato mofetilo Teva no debe ser usado nunca en niños menores de 2 años, dado que los datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad son limitados y no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Otros medicamentos y Micofenolato mofetilo Teva

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga:
 - azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante),
 - colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre),
 - rifampicina (antibiótico),
 - antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (utilizados para problemas de acidez en el estómago tal como la indigestión),
 - quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato)

- antibióticos (usados para tratar infecciones bacterianas),
- isavuconazol (usado para tratar infecciones fúngicas),
- telmisartán (usado para tratar presión arterial alta)
- o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Anticoncepción en mujeres que toman Micofenolato mofetilo Teva

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

- Antes de empezar a tomar Micofenolato mofetilo Teva
- Durante el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar Micofenolato mofetilo Teva

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. Se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos ya que esto reducirá el riesgo de embarazo no intencionado. **Consulte con su médico lo antes posible si cree que su método anticonceptivo puede no haber sido efectivo o si ha olvidado tomar la píldora anticonceptiva.**

No puede quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es post-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

Anticoncepción en hombres que toman Micofenolato mofetilo Teva

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Micofenolato mofetilo Teva.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y los tratamientos alternativos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

- Tiene intención de quedarse embarazada.
- Tiene alguna falta o cree que puede haber tenido una falta en su período menstrual o tiene un sangrado menstrual inusual o sospecha que puede estar embarazada.
- Ha tenido relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos eficaces.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo, siga tomando Micofenolato mofetilo Teva hasta que vea a su médico.

Embarazo

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50 %) y daños graves en el bebé no nacido (23-27 %). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida, donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

No tome Micofenolato mofetilo Teva si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Micofenolato mofetilo Teva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Si se siente somnoliento, adormecido o confundido, hable con su médico o enfermera y no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Micofenolato mofetilo Teva contiene sodio

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

3. Cómo tomar Micofenolato mofetilo Teva

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su tratamiento será comenzado y monitorizado por un médico especialista en trasplantes.

La manera habitual de tomar Micofenolato mofetilo Teva es la siguiente:

Trasplante de riñón

Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 4 comprimidos (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 comprimidos por la noche.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces al día.

Trasplante de corazón

Adultos

La primera dosis debe administrarse en el intervalo de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

Niños

No existe información sobre el uso de Micofenolato mofetilo Teva en niños con trasplante de corazón.

Trasplante de hígado

Adultos

La primera dosis de Micofenolato mofetilo Teva oral se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar las medicinas orales. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

Niños

No existe información sobre el uso de Micofenolato mofetilo Teva en niños con trasplante de hígado.

Forma de uso y vía de administración

Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Puede tomarlo con o sin comida. No los rompa ni los triture.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Si toma más Micofenolato mofetilo Teva del que debe

Es importante no tomar demasiados comprimidos. Si toma más comprimidos de los que le han dicho, o si cree que un niño ha tomado alguno, contacte con su médico o con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Micofenolato mofetilo Teva

Si se olvida alguna vez de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y continúe después a las horas de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva

No deje de tomar Micofenolato mofetilo Teva aunque se sienta mejor. Es importante que tome el medicamento durante todo el tiempo que le haya dicho el médico. La interrupción del tratamiento con Micofenolato mofetilo Teva puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a un médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves; puede necesitar tratamiento médico urgente:

- tiene un signo de infección, como fiebre o dolor de garganta.
- tiene un hematoma o sangrado inesperado.
- tiene una erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, con dificultad para respirar; puede estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento (como anafilaxia, angioedema).
- tiene deposiciones negras o sanguinolentas o vomita sangre o partículas oscuras parecidas a café molido. Pueden ser signos de una hemorragia en el estómago o los intestinos.

La frecuencia de ciertos efectos adversos depende del órgano trasplantado, es decir, algunos efectos adversos pueden ocurrir más o menos a menudo dependiendo de si este medicamento se está tomando para evitar que su cuerpo rechace un corazón trasplantado o un riñón trasplantado. En aras de la claridad, cada efecto adverso se enumera siempre clasificado según su frecuencia más alta.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones bacterianas, virales y/o fúngicas
- infección grave que puede afectar a todo el cuerpo
- disminución del número de glóbulos blancos, plaquetas o glóbulos rojos, que puede resultar en un mayor riesgo de infecciones, hematomas, sangrado, dificultad al respirar y debilidad
- hemorragia debajo de la piel
- aumento del número de glóbulos blancos
- exceso de ácido en el cuerpo
- nivel alto de colesterol y/o lípidos en la sangre
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel alto de potasio en la sangre, nivel bajo de potasio, magnesio, calcio y/o fosfato en la sangre nivel alto de ácido úrico en la sangre, gota
- sensación de inquietud, anomalías del pensamiento, de la percepción y de los niveles de conciencia, depresión, sensación de ansiedad, dificultad para dormir
- aumento de la tensión de los músculos, espasmos, somnolencia, sensación de mareo, dolor de cabeza, hormigueo, pinchazos o entumecimiento
- latido cardíaco más rápido
- presión sanguínea baja/alta, dilatación de los vasos sanguíneos
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad respiratoria, tos
- vientre hinchado
- vómitos, dolor de estómago, diarrea, náuseas
- estreñimiento, indigestión, gases (flatulencia)
- pérdida de apetito
- cambios en diferentes parámetros analíticos
- inflamación del hígado, amarillez de la piel y del blanco de los ojos
- crecimiento de la piel, erupción cutánea, acné
- debilidad muscular
- dolor articular
- problemas renales
- sangre en la orina
- fiebre, sensación de frío, dolor, sensación de lasitud y debilidad
- retención de líquidos en el cuerpo
- parte de un órgano interno o tejido que sobresale a través de un punto débil en los músculos abdominales
- dolor muscular, del cuello y la espalda

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cáncer de piel, crecimiento de la piel no canceroso
- crecimiento anormal y excesivo de un tejido
- disminución del número de todas las células sanguíneas
- aumento de tamaño benigno de los ganglios linfáticos, cambios inflamatorios de la piel (pseudolinfoma)
- pérdida de peso
- pensamiento anormal
- convulsiones
- alteración del sentido del gusto
- coágulo de sangre que se forma dentro de una vena
- inflamación del tejido que reviste la pared interna del abdomen y recubre la mayoría de los órganos abdominales
- obstrucción intestinal
- inflamación del colon que causa dolor abdominal o diarrea (a veces causada por citomegalovirus), úlcera de la boca y/o de estómago y/o de duodeno, inflamación del estómago, del esófago y/o de la boca y los labios

- eructación
- caída del cabello
- malestar general
- sobrecrecimiento del tejido de las encías
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen y en la espalda

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones por protozoos
- crecimiento del tejido linfático, incluyendo tumores malignos
- producción insuficiente de glóbulos rojos
- enfermedades graves de la médula ósea
- acumulación de líquido linfático en el cuerpo
- dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón). Consulte a su médico si desarrolla tos persistente o dificultad al respirar.
- disminución de la cantidad de anticuerpos en la sangre
- reducción intensa del número de ciertos glóbulos blancos (los síntomas posibles son fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes) (agranulocitosis)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- alteraciones de la pared interna del intestino delgado (atrofia vellosa intestinal)
- inflamación grave de la membrana que recubre el cerebro y la médula espinal
- inflamación grave del corazón y sus válvulas
- infecciones bacterianas que suelen causar un trastorno pulmonar grave (tuberculosis, infección micobacteriana atípica)
- enfermedad grave de los riñones (nefropatía asociada al virus BK)
- enfermedad grave del sistema nervioso central (leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC)
- disminución del número de ciertos glóbulos blancos (neutropenia)
- cambio en la forma de ciertos glóbulos blancos

No deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Micofenolato mofetilo Teva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el estuche después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Micofenolato mofetilo Teva

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Povidona K-30
Estearato de magnesio
Croscarmelosa sódica
Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa (HPMC 2910)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol (PEG 400)
Talco
Laca de aluminio carmín índigo (E 132)
Óxido de hierro negro (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, púrpura pálido, oval, grabado con "M500" en una cara y con la otra cara lisa.

Micofenolato mofetilo Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película se encuentra disponible en: envases blister de PVC/PVdC-aluminio en tamaños de envase de 50 o 150 o 50 x 1 comprimidos por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

Responsables de la fabricación

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Hungría

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la excreción de ácido micofenólico en la leche materna procedentes de la bibliografía, el PRAC considera que la excreción de ácido micofenólico en la leche materna es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen micofenolato mofetilo y ácido micofenólico debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen micofenolato mofetilo, ácido micofenólico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización.