

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento puramente nacional que contienen MICOFENOLATO DE MOFETILO O ÁCIDO
MICOFENÓLICO**

Fecha de publicación: 02/02/2018

Tipo de variación: C.I.3.a. (IAin).

Fecha de implementación: 28/03/2018

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de las secciones correspondientes de la Información del Producto (nuevo texto subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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, X está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes mujeres ~~y hombres~~ 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 X. El médico debe asegurar que las mujeres ~~y hombres~~ 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. ~~potencial genotóxico y teratogénico de X~~ **Por tanto**, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un ~~simultáneamente~~ 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 X, 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.

~~Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de X.~~



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

4.6 Embarazo y lactancia

~~X está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.~~

~~Dado el potencial genotóxico y teratogénico de X, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con X, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido (ver sección 4.5).~~

~~Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de X.~~

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

Embarazo

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

Las pacientes mujeres y ~~hombres~~ 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 X, las mujeres en edad fértil deben **de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml** para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. ~~Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml. 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.** ~~de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con micofenolato mofetilo. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los~~



resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

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

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

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

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

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

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

Lactancia

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

Hombres

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



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

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

PROSPECTO

Embarazo, fertilidad y lactancia

Anticoncepción en mujeres que toman X

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

- Antes de empezar a tomar X
- Durante todo el tratamiento con X
- Hasta 6 semanas después de dejar de tomar X

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.

Se considera que no es susceptible de 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 agenesis uterina
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación

Anticoncepción en hombres que toman X

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 X.
Si está planeando tener un hijo, **consulte** con su médico los **posibles** riesgos ~~potenciales~~ y las alternativas de tratamiento ~~que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano transplantado~~.