

CellCept®

Micofenolato mofetilo (MMF)

Junio de 2021

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Inmunodepresor selectivo: ácido micofenólico (código ATC: L04AA06).

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Administración oral:

CellCept se presenta en cápsulas, comprimidos y polvo para suspensión oral.

Administración intravenosa:

CellCept se presenta en viales de un solo uso como polvo para solución para infusión.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- Oral
- Infusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: micofenolato mofetilo (MMF).

Administración oral:

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo; cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo; 5 ml de la suspensión reconstituida contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

Administración intravenosa:

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

Excipientes:

Cellcept 500 mg comprimidos recubiertos:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polividona (K-90) y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Lavanda Opadry Y-5-10272-A

Cellcept 250 mg cápsulas:

Almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona (K90) y estearato de magnesio.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimús está indicado para:

- La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para tratar el primer rechazo o el rechazo resistente al tratamiento (refractario) en receptores de un alotrasplante renal.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco (en los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año después del trasplante).
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consúltase la ficha técnica completa de los corticosteroides y de la ciclosporina o del tacrolimús, que se usan en combinación con CellCept.

Pacientes receptores de trasplantes

Posología habitual para la prevención del rechazo del trasplante renal

Adultos: En los receptores de un trasplante renal se recomienda una dosis de 1 g por vía oral o i.v. (duración de la infusión NO INFERIOR A 2 HORAS) 2 veces al día (dosis diaria de 2 g). Aunque en los ensayos clínicos se usó una dosis de 1,5 g 2 veces al día (dosis diaria de 3 g), que demostró ser eficaz y segura, no se pudo demostrar que fuera más eficaz en los receptores de un trasplante renal. En los pacientes que recibieron 2 g/día de CellCept, el perfil global de seguridad fue más favorable que en los tratados con 3 g/día.

Niños y adolescentes (de 3 meses a 18 años): La dosis recomendada de CellCept en polvo para suspensión oral es de 600 mg/m² 2 veces al día (hasta una dosis diaria máxima de 2 g). A los pacientes con una superficie corporal de 1,25-1,5 m² se les puede prescribir CellCept en cápsulas, en dosis de 750 mg 2 veces al día

(dosis diaria de 1,5 g). A los pacientes con una superficie corporal $>1,5 \text{ m}^2$ se les puede recetar CellCept en comprimidos, en dosis de 1 g 2 veces al día (dosis diaria de 2 g).

Posología habitual para la prevención del rechazo del trasplante cardíaco

Adultos: En los receptores de un trasplante cardíaco se recomienda una dosis de 1,5 g por vía oral o i.v. (duración de la infusión NO INFERIOR A 2 HORAS) 2 veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No existen datos sobre los pacientes pediátricos receptores de un trasplante cardíaco.

Posología habitual para la prevención del rechazo del trasplante hepático

Adultos: En los receptores de un trasplante hepático se recomienda administrar una dosis de 1 g por vía i.v. (duración de la infusión NO INFERIOR A 2 HORAS) 2 veces al día (dosis diaria de 2 g) o una dosis de 1,5 g por vía oral 2 veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No existen datos sobre los pacientes pediátricos receptores de un trasplante hepático.

Posología habitual para el tratamiento del primer episodio de rechazo y del rechazo refractario del injerto renal

Adultos: Como tratamiento del primer rechazo o del rechazo refractario se recomienda una dosis de 1,5 g por vía oral o i.v. (duración de la infusión: NO INFERIOR A 2 HORAS) 2 veces al día (dosis diaria de 3 g).

Niños y adolescentes: No se dispone de datos sobre el tratamiento del primer episodio de rechazo o del rechazo refractario del injerto renal en pacientes pediátricos.

Administración oral (v. 3.2.1 Propiedades farmacocinéticas, Absorción)

La dosis inicial de CellCept debe administrarse lo antes posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático.

Administración intravenosa

¡Atención: La solución i.v. de CellCept no debe administrarse en inyección i.v. rápida o embolada i.v.!

Adultos: La administración i.v. de CellCept constituye una vía alternativa a las cápsulas, los comprimidos y la suspensión oral recomendable para los pacientes que no pueden tomar CellCept por vía oral. CellCept i.v. debe administrarse en un plazo de 24 horas desde el trasplante. CellCept i.v. puede administrarse por espacio de hasta 14 días. Se pasará a la administración oral de CellCept tan pronto como el paciente la tolere.

Niños y adolescentes: No se dispone de datos sobre el uso de CellCept i.v. en pacientes pediátricos.

Una vez reconstituido y diluido con solución de glucosa al 5 % hasta alcanzar una concentración de 6 mg/ml, CellCept i.v. debe administrarse en infusión i.v. lenta durante 2 HORAS COMO MÍNIMO, ya sea en una vena periférica o central.

2.2.1 PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

V. 2.2 Posología y forma de administración y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Uso en geriatría

No se recomienda realizar ningún ajuste de la posología oral en los pacientes receptores de trasplantes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

No hay ninguna recomendación para la administración de CellCept por vía i.v.

Insuficiencia renal

En los receptores de un trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m²), aparte del periodo inmediatamente posterior al trasplante o después del tratamiento del rechazo agudo o refractario, deben evitarse dosis >1 g 2 veces al día (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En los receptores de un trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no se recomienda ajustar la dosis (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

No existen datos sobre receptores de un trasplante cardíaco con una enfermedad grave del parénquima hepático.

Pacientes con neutropenia

En los pacientes en los que se produce una neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), se suspenderá la administración de CellCept o se reducirá la dosis (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Se han descrito casos de reacciones alérgicas a CellCept . Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al micofenolato mofetilo (MMF) o al ácido micofenólico (MPA). CellCept i.v. también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al polisorbato 80.

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutágena y teratógena (v. 2.5.2 *Embarazo*).

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (v. 2.5.1 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*).

CellCept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos (v. 2.5.3 *Lactancia*).

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES GENERALES

¡Atención: La solución i.v. de CellCept no debe administrarse en inyección i.v. rápida o embolada i.v.!

Neoplasias

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un esquema terapéutico inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia (v. 2.6 *Reacciones adversas*). También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que

traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Debido al efecto citostático de CellCept sobre los linfocitos B y T, puede aumentar la gravedad de la COVID-19. Se considerará la posibilidad de reducir la dosis o retirar definitivamente CellCept en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK o en casos de COVID-19 de trascendencia clínica.

Sangre y sistema inmunitario

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en esquemas terapéuticos inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*). Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de suspender la administración de CellCept.

Vacunación

Se debe informar a los pacientes de que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de

microorganismos atenuados (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de esquemas terapéuticos que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA (por ejemplo: ciclosporina) a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: tacrolimús, sirolimús, belatacept), o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). El seguimiento farmacoterapéutico del MPA puede ser adecuado cuando se cambie el tratamiento de combinación (por ejemplo: de la ciclosporina al tacrolimús o viceversa) o para garantizar una inmunodepresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunitario (por ejemplo: riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o retirada de un medicamento con interacciones).

Los fármacos que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, sevelámero, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). El sevelámero y otros quelantes de fosfato sin calcio deben tomarse 2 horas después de CellCept para minimizar la repercusión en la absorción del MPA.

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales

Población geriátrica

Los pacientes geriátricos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

Embarazo y lactancia materna

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia (v. 2.5.2 *Embarazo* y 2.5.3 *Lactancia*).

Donación de semen

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de suspender la administración de CellCept.

Pacientes con fenilcetonuria

La suspensión oral de CellCept contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina (equivalente a 2,78 mg por 5 ml de suspensión oral), por lo que se debe tener cautela cuando se administre la suspensión oral de CellCept a pacientes con fenilcetonuria.

2.4.2 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

No existen datos que indiquen la posibilidad de abuso o dependencia de CellCept.

2.4.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

CellCept puede influir moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes que sean prudentes cuando conduzcan o utilicen máquinas si presentan reacciones adversas como somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante el tratamiento con CellCept (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 MUJERES Y HOMBRES CON POSIBILIDAD DE PROCREAR

Fecundidad

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no utilicen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (v. 2.3 *Contraindicaciones*). Se produjeron malformaciones (incluidas la anoftalmía, la agnathia y la hidrocefalia) en la primera generación descendiente de ratas hembra tratadas con dosis orales de micofenolato mofetilo sin signos de toxicidad materna (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*). No se observó ningún efecto en la fecundidad de las ratas macho tratadas con micofenolato mofetilo.

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con CellCept, las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas han de tener un resultado negativo en una prueba de

embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml. Debe realizarse una segunda prueba 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo durante las visitas de seguimiento habituales. Se comentarán con la paciente los resultados de todas las pruebas de embarazo. Se debe indicar a las pacientes que consulten inmediatamente al médico en caso de embarazo.

Anticoncepción

Mujeres

CellCept está contraindicado en mujeres con posibilidad de procrear que no utilicen métodos anticonceptivos sumamente eficaces (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Antes de comenzar el tratamiento, las pacientes con posibilidad de concebir han de saber que existe un riesgo elevado de aborto y de malformaciones congénitas, y tienen que recibir asesoramiento respecto a la prevención y la planificación del embarazo. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar simultáneamente dos métodos anticonceptivos fiables —al menos uno de ellos debe ser sumamente efectivo—, antes de comenzar el tratamiento con CellCept, durante el mismo y durante 6 semanas después de suspender el tratamiento, a no ser que se opte por la abstinencia como método de anticoncepción.

Varones

Actualmente, los datos clínicos sobre la exposición paterna a CellCept son limitados. Estos datos no indican un riesgo elevado de malformaciones o de aborto después de la exposición paterna al micofenolato.

Los datos preclínicos muestran que la dosis de micofenolato que un varón puede transferir a través del semen a su compañera posiblemente embarazada es 30 veces menor que la concentración sin efectos teratógenos en animales, y 200 veces menor que la menor concentración teratógena en animales. Así pues, se considera que el riesgo de daño a través del semen es insignificante. Sin embargo, se han observado efectos genotóxicos en estudios en animales con exposiciones aproximadamente 2,5 veces superiores a la exposición terapéutica humana. Por lo tanto, el riesgo de efectos genotóxicos sobre los espermatozoides no puede descartarse completamente.

Puesto que no hay suficientes datos para descartar el riesgo de daño para el feto concebido durante el tratamiento o directamente después del tratamiento del padre, se aconseja adoptar la siguiente medida preventiva: se recomienda que los varones sexualmente activos o sus compañeras utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento del varón y durante al menos 90 días después de concluirlo.

2.5.2 EMBARAZO

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutágena y teratógena (v. 2.3 *Contraindicaciones*). CellCept es un teratógeno humano, con un riesgo elevado de aborto espontáneo (principalmente en el primer

trimestre) y de malformaciones congénitas en caso de exposición materna durante el embarazo (v. 2.6.2 *Reacciones adversas, Poscomercialización*). En la literatura médica, se ha señalado que el riesgo de aborto espontáneo es del 45-49 % después de la exposición al micofenolato mofetilo, en comparación con una tasa notificada del 12-33 % en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que recibieron tratamiento con otros inmunodepresores.

En la literatura publicada, se han referido casos de malformaciones congénitas (incluidas malformaciones múltiples en recién nacidos individuales) en el 23-27 % de los recién nacidos vivos que estuvieron expuestos al micofenolato mofetilo durante la gestación. En comparación, se calcula que el riesgo de malformaciones es de aproximadamente el 2 % de los recién nacidos vivos de la población general y del 4-5 % en el caso de las pacientes receptoras de un trasplante de órganos sólidos tratadas con inmunodepresores distintos del micofenolato mofetilo.

Las malformaciones notificadas con mayor frecuencia desde la comercialización en hijos de pacientes expuestas al micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunodepresores durante el embarazo fueron las siguientes:

- malformaciones faciales, como labio leporino, fisura palatina, micrognatia e hipertelorismo orbitario;
- anomalías del oído (por ejemplo: oído externo o medio formado anormalmente o ausente) y del ojo (por ejemplo: coloboma, microftalmia);
- malformaciones de los dedos (por ejemplo: polidactilia, sindactilia, braquidactilia);
- anomalías cardíacas, como la comunicación interauricular e interventricular;
- malformaciones esofágicas (por ejemplo: atresia esofágica);
- malformaciones del sistema nervioso (como la espina bífida).

Estos datos son coherentes con estudios teratológicos realizados en ratas y conejos en los que se produjeron resorciones y malformaciones fetales en ausencia de toxicidad materna (v. 3.3.4 *Toxicidad en la reproducción*).

Parto:

No se ha estudiado la seguridad del uso de CellCept durante el parto.

2.5.3 LACTANCIA

Se ignora si CellCept se excreta en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, CellCept está contraindicado durante la lactancia (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Aunque no se conozca la importancia que pueda tener para el ser humano, en estudios realizados en la rata se ha evidenciado que el MMF se excreta en la leche.

2.5.4 USO EN PEDIATRÍA

V. 2.2 Posología y forma de administración, 2.6 Reacciones adversas y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.5 USO EN GERIATRÍA

V. 2.2 Posología y forma de administración, 2.4 Advertencias y precauciones, 2.6 Reacciones adversas y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.6 INSUFICIENCIA RENAL

V. 2.2 Posología y forma de administración y 3.2 Propiedades farmacocinéticas.

2.5.7 INSUFICIENCIA HEPÁTICA

V. 2.2 Posología y forma de administración y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad que se presenta en este apartado se basa en los datos obtenidos tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización, y se ha observado que es uniforme en las poblaciones de pacientes receptores de trasplantes.

2.6.1 ENSAYOS CLÍNICOS

Se calcula que un total de 1557 pacientes recibieron CellCept durante los ensayos clínicos fundamentales en la prevención del rechazo agudo del injerto. De ellos, 991 fueron incluidos en los estudios del trasplante renal ICM1866, MYC022 y MYC023 agrupados, 277 fueron incluidos en el estudio del trasplante hepático MYC2646 y 289 fueron incluidos en el estudio del trasplante cardíaco MYC1864. Los pacientes de todos los grupos de estudio también recibieron ciclosporina y corticosteroides.

Entre las reacciones adversas más frecuentes o más graves asociadas a la administración de CellCept en los ensayos fundamentales se encontraban la diarrea, la leucopenia, la septicemia y los vómitos. También hubo una incidencia mayor de ciertos tipos de infección, como las infecciones oportunistas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En los tres ensayos clínicos comparativos de la prevención del rechazo del trasplante renal, los pacientes que recibieron 2 g/día de CellCept presentaron un perfil global de seguridad más favorable que los tratados con una dosis de 3 g. El

perfil de seguridad de CellCept en los pacientes tratados por padecer un rechazo refractario del trasplante renal fue similar al observado en los ensayos fundamentales sobre la prevención del rechazo renal con dosis de 3 g/día. Los principales eventos adversos notificados con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron CellCept que en los tratados con corticosteroides por vía i.v. fueron la diarrea y la leucopenia, seguidos por los siguientes: anemia, náuseas, dolor abdominal, septicemia, náuseas y vómitos, y dispepsia.

El perfil de eventos adversos asociados a la administración i.v. de CellCept es similar al observado al utilizarlo por vía oral.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA, junto con su incidencia. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$). Se han observado grandes diferencias en la frecuencia de ciertas reacciones adversas en las distintas indicaciones de trasplante, por lo que se presenta por separado la frecuencia en el trasplante renal, el trasplante hepático y el trasplante cardíaco.

Tabla 1 **Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos fundamentales**

Reacción adversa (MedDRA) Categoría de órgano, aparato o sistema	Trasplante renal <i>n</i> = 991		Trasplante hepático <i>n</i> = 277		Trasplante cardíaco <i>n</i> = 289	
	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones						
Infecciones bacterianas	39,9	Muy frecuente	27,4	Muy frecuente	19,0	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	9,2	Frecuente	10,1	Muy frecuente	13,1	Muy frecuente

CellCept® (Ro 106-1443)
CDS 19.0

Infecciones víricas	16,3	Muy frecuente	14,1	Muy frecuente	31,1	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)						
Neoplasia cutánea benigna	4,4	Frecuente	3,2	Frecuente	8,3	Frecuente
Neoplasia	1,6	Frecuente	2,2	Frecuente	4,2	Frecuente
Cáncer de piel	3,2	Frecuente	0,7	Poco frecuente	8,0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	20,0	Muy frecuente	43,0	Muy frecuente	45,0	Muy frecuente
Equimosis	3,6	Frecuente	8,7	Frecuente	20,1	Muy frecuente
Leucocitosis	7,6	Frecuente	22,4	Muy frecuente	42,6	Muy frecuente
Leucopenia	28,6	Muy frecuente	45,8	Muy frecuente	34,3	Muy frecuente
Pancitopenia	1,0	Frecuente	3,2	Frecuente	0,7	Poco frecuente
Seudolinfoma	0,6	Poco frecuente	0,4	Poco frecuente	1,0	Frecuente
Trombocitopenia	8,6	Frecuente	38,3	Muy frecuente	24,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Acidosis	3,4	Frecuente	6,5	Frecuente	14,9	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	11,0	Muy frecuente	4,7	Frecuente	46,0	Muy frecuente
Hiperglucemia	9,0	Frecuente	43,7	Muy frecuente	48,4	Muy frecuente
Hiperpotasemia	7,3	Frecuente	22,0	Muy frecuente	16,3	Muy frecuente
Hiperlipidemia	7,6	Frecuente	8,7	Frecuente	13,8	Muy frecuente
Hipocalcemia	3,2	Frecuente	30,0	Muy frecuente	8,0	Frecuente
Hipopotasemia	7,8	Frecuente	37,2	Muy frecuente	32,5	Muy frecuente
Hipomagnesemia	1,8	Frecuente	39,0	Muy frecuente	20,1	Muy frecuente
Hipofosfatemia	10,8	Muy frecuente	14,4	Muy frecuente	8,7	Frecuente

CellCept® (Ro 106-1443)
CDS 19.0

Peso disminuido	1,0	Frecuente	4,7	Frecuente	6,2	Frecuente
Trastornos psiquiátricos						
Estado confusional	1,4	Frecuente	17,3	Muy frecuente	14,2	Muy frecuente
Depresión	3,7	Frecuente	17,3	Muy frecuente	20,1	Muy frecuente
Insomnio	8,4	Frecuente	52,3	Muy frecuente	43,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Mareo	7,8	Frecuente	16,2	Muy frecuente	34,3	Muy frecuente
Cefalea	14,8	Muy frecuente	53,8	Muy frecuente	58,5	Muy frecuente
Hipertonía	3,3	Frecuente	7,6	Frecuente	17,3	Muy frecuente
Parestesias	6,3	Frecuente	15,2	Muy frecuente	15,6	Muy frecuente
Somnolencia	2,6	Frecuente	7,9	Frecuente	12,8	Muy frecuente
Temblor	9,2	Frecuente	33,9	Muy frecuente	26,3	Muy frecuente
Trastornos cardíacos						
Taquicardia	4,3	Frecuente	22,0	Muy frecuente	22,8	Muy frecuente
Trastornos vasculares						
Hipertensión	27,5	Muy frecuente	62,1	Muy frecuente	78,9	Muy frecuente
Hipotensión	4,9	Frecuente	18,4	Muy frecuente	34,3	Muy frecuente
Trombosis venosa*	4,4	Frecuente	2,5	Frecuente	2,4	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	11,4	Muy frecuente	15,9	Muy frecuente	40,5	Muy frecuente
Disnea	12,2	Muy frecuente	31,0	Muy frecuente	44,3	Muy frecuente
Derrame pleural	2,2	Frecuente	34,3	Muy frecuente	18,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal	22,4	Muy frecuente	62,5	Muy frecuente	41,9	Muy frecuente
Colitis	1,6	Frecuente	2,9	Frecuente	2,8	Frecuente

CellCept® (Ro 106-1443)
CDS 19.0

Estreñimiento	18,0	Muy frecuente	37,9	Muy frecuente	43,6	Muy frecuente
Apetito disminuido	4,7	Frecuente	25,3	Muy frecuente	14,2	Muy frecuente
Diarrea	30,4	Muy frecuente	51,3	Muy frecuente	52,6	Muy frecuente
Dispepsia	13,0	Muy frecuente	22,4	Muy frecuente	22,1	Muy frecuente
Esofagitis	4,9	Frecuente	4,3	Frecuente	9,0	Frecuente
Flatulencia	6,4	Frecuente	18,8	Muy frecuente	18,0	Muy frecuente
Gastritis	4,4	Frecuente	4,0	Frecuente	9,3	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	2,7	Frecuente	8,3	Frecuente	7,6	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	3,1	Frecuente	4,7	Frecuente	3,8	Frecuente
Íleo	2,4	Frecuente	3,6	Frecuente	2,4	Frecuente
Náuseas	18,4	Muy frecuente	54,5	Muy frecuente	56,1	Muy frecuente
Estomatitis	1,4	Frecuente	1,4	Frecuente	3,5	Frecuente
Vómitos	10,6	Muy frecuente	32,9	Muy frecuente	39,1	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,2	Frecuente	5,4	Frecuente	9,3	Frecuente
Lactato-deshidrogenasa en sangre elevada	5,8	Frecuente	0,7	Poco frecuente	23,5	Muy frecuente
Enzima hepática aumentada	5,6	Frecuente	24,9	Muy frecuente	17,3	Muy frecuente
Hepatitis	2,2	Frecuente	13,0	Muy frecuente	0,3	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	2,2	Frecuente	2,2	Frecuente	2,1	Frecuente
Erupción	6,4	Frecuente	17,7	Muy frecuente	26,0	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	6,4	Frecuente	6,1	Frecuente	10,0	Muy frecuente
Debilidad muscular	3,0	Frecuente	4,0	Frecuente	13,8	Muy frecuente

Trastornos renales y urinarios						
Creatinina en sangre elevada	8,2	Frecuente	19,9	Muy frecuente	42,2	Muy frecuente
Urea en sangre elevada	0,8	Poco frecuente	10,1	Muy frecuente	36,7	Muy frecuente
Hematuria	10,0	Muy frecuente	5,1	Frecuente	5,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	10,8	Muy frecuente	35,4	Muy frecuente	49,1	Muy frecuente
Escalofríos	2,0	Frecuente	10,8	Muy frecuente	13,5	Muy frecuente
Edema	21,0	Muy frecuente	48,4	Muy frecuente	67,5	Muy frecuente
Hernia	4,5	Frecuente	11,6	Muy frecuente	12,1	Muy frecuente
Malestar general	2,4	Frecuente	5,1	Frecuente	9,0	Frecuente
Dolor	9,8	Frecuente	46,6	Muy frecuente	42,2	Muy frecuente
Pirexia	18,6	Muy frecuente	52,3	Muy frecuente	56,4	Muy frecuente

* Notificada después de la administración i.v.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Infecciones

Todos los pacientes tratados con inmunodepresores corren un riesgo elevado de sufrir infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (algunas de las cuales pueden tener un desenlace mortal), incluidas las causadas por agentes oportunistas y por la reactivación de virus latentes (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). El riesgo aumenta a medida que crece la cantidad de inmunodepresores administrada (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Las infecciones más graves fueron la septicemia y la peritonitis. Las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes tratados con CellCept asociado a otros inmunodepresores fueron la candidiasis mucocutánea, la citomegaloviremia o el síndrome por CMV y el herpes simple. La proporción de pacientes con citomegaloviremia o síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Neoplasias malignas

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un esquema terapéutico inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Los datos de seguridad de 3 años en los receptores de un trasplante renal o cardíaco no revelaron cambios inesperados en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos de 1 año. Se realizó el seguimiento de los receptores de un trasplante hepático durante 1 año como mínimo, pero menos de 3 años. En ensayos clínicos complementarios del tratamiento del rechazo refractario del trasplante renal, la incidencia de linfoma fue del 3,9 %, con un seguimiento medio de 42 meses.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, incluidas la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia, son un conocido riesgo asociado al micofenolato y pueden provocar o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron la ulceración y la hemorragia, que son conocidos riesgos asociados a CellCept. Durante los ensayos clínicos fundamentales se notificaron frecuentemente úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales, a menudo complicadas con hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis. No obstante, los trastornos gastrointestinales más frecuentes fueron la diarrea, las náuseas y los vómitos. La exploración endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con CellCept ha revelado casos aislados de atrofia vellositaria intestinal (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Durante los ensayos clínicos fundamentales se han registrado muy frecuentemente casos de edema, incluidos el edema periférico, el facial y el escrotal. El dolor musculoesquelético, como la mialgia, y el dolor de cuello y de espalda también se han notificado con mucha frecuencia.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (de 3 meses a 18 años)

El tipo y la frecuencia de reacciones adversas en un estudio clínico de 100 pacientes pediátricos de 3 meses a 18 años de edad a los que se administró MMF por vía oral en dosis de 600 mg/m² 2 veces al día fueron generalmente similares a los observados en pacientes adultos que recibieron 1 g de CellCept 2 veces al día. Sin embargo, los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento se registraron con una frecuencia ≥ 10 % y fueron más frecuentes en la población pediátrica, sobre todo en niños menores de 6 años, en comparación con la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento en los adultos: diarrea, leucopenia, septicemia, infección, anemia.

Pacientes ancianos (≥ 65 años)

Los ancianos, sobre todo si reciben CellCept como parte de una politerapia inmunodepresora, presentan mayor riesgo de sufrir ciertas infecciones (incluida la enfermedad por CMV con infiltración hística), así como posiblemente también hemorragia digestiva y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

2.6.2 POSCOMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se presentan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA; la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Reacciones adversas registradas en la experiencia de uso desde la comercialización

Reacción adversa (MedDRA)		
Categoría de órgano, aparato o sistema	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infecciones por protozoos	No procede	Poco frecuente ²
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)		
Linfoma	No procede	Poco frecuente ²
Trastorno linfoproliferativo	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura	No procede	Poco frecuente ²
Insuficiencia de médula ósea	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	1,80 ¹	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	3,10 ¹	Frecuente
Hipogammaglobulinemia	0,40 ¹	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Bronquiectasia	No procede	Poco frecuente ²
Enfermedad pulmonar intersticial	0,20 ¹	Poco frecuente
Fibrosis pulmonar	0,40 ¹	Poco frecuente
Trastornos vasculares		
Linfocele	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		

Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis <i>de novo</i> de las purinas	No procede	Poco frecuente ²
---	------------	-----------------------------

¹ Mayor incidencia observada durante los ensayos clínicos fundamentales.

² La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas solo en el marco de la experiencia de uso desde la comercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado tomando como base el número total de pacientes expuestos a CellCept en ensayos clínicos fundamentales.

Infecciones:

En ocasiones se han notificado infecciones potencialmente mortales, como la meningitis y la endocarditis infecciosa; también se ha observado una incidencia mayor de ciertos tipos de infección, como la tuberculosis y las infecciones por micobacterias atípicas.

Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) y de nefropatía asociada al virus BK en pacientes tratados con CellCept (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Trastornos congénitos y Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:

Véase 2.5.2 *Embarazo* para obtener más información.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

El síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis *de novo* de las purinas es una reacción proinflamatoria paradójica, descrita recientemente, que se asocia al micofenolato y a otros inhibidores de la síntesis de las purinas y se caracteriza por fiebre, artralgias, artritis, dolor muscular y concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios. En notificaciones esporádicas se han señalado mejorías rápidas tras suspender el fármaco.

2.7 SOBREDOSIS

Se han referido casos de sobredosis de MMF en ensayos clínicos y en la farmacovigilancia desde la comercialización. En muchos de ellos no se notificó ningún evento adverso. En los casos de sobredosis en los que se notificaron eventos adversos, éstos se hallaban dentro del conocido perfil de seguridad del fármaco.

Es previsible que una sobredosis de MMF pueda dar lugar a una depresión excesiva del sistema inmunitario y a un aumento del riesgo de infección y mielodepresión (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Si se produce neutropenia, se debe suspender la administración de CellCept o reducir la dosis (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

El MPA no se elimina por hemodiálisis. Sin embargo, cuando las concentraciones plasmáticas de MPAG son altas (>100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. El MPA puede eliminarse potenciando la excreción del fármaco con

secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores de la ADN-polimerasa (aciclovir, ganciclovir)

Aciclovir: Se han observado concentraciones plasmáticas de MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) y aciclovir más altas tras la administración simultánea de MMF y aciclovir que con cualquiera de ambos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando existe una disfunción renal, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir o sus profármacos (por ejemplo: valaciclovir) compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambos fármacos.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de la administración de dosis únicas de micofenolato oral y ganciclovir i.v. en las dosis recomendadas, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del MMF (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas* y 2.4 *Advertencias y precauciones*) y del ganciclovir, cabe prever que la administración simultánea de estos dos fármacos (que pueden competir por los mecanismos de secreción tubular renal) incrementará las concentraciones de MPAG y de ganciclovir. No es previsible ningún cambio importante de la farmacocinética del MPA, ni tampoco es preciso ajustar la dosis de MMF. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o su profármaco valganciclovir.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Se ha observado un descenso de la exposición al MPA cuando se coadministra CellCept con antiácidos, como el hidróxido de magnesio y de aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, como el lansoprazol y el pantoprazol. No se observaron diferencias significativas al comparar las tasas de rechazo del trasplante o de pérdida del injerto de los pacientes tratados con CellCept e inhibidores de la bomba de protones con las de los pacientes que no tomaron inhibidores de la bomba de protones. Estos datos permiten extrapolar este resultado a todos los antiácidos, dado que la disminución de la exposición que se observó cuando CellCept se administró junto con hidróxido de magnesio y de aluminio es considerablemente menor que la observada cuando se coadministró con inhibidores de la bomba de protones.

Quelantes

Colestiramina: Después de administrar una dosis única de 1,5 g de MMF a sujetos sanos tratados previamente con 3 dosis diarias de 4 g de colestiramina durante 4 días, el ABC del MPA disminuyó en un 40 %. La administración concomitante de fármacos que interfieran en la circulación enterohepática exige especial precaución (v. 2.4 *Advertencias y Precauciones*).

Sevelámero: La administración simultánea de sevelámero y CellCept en adultos y pacientes pediátricos redujo la $C_{\text{máx}}$ del MPA un 30 % y el $\text{ABC}_{0-12 \text{ h}}$ del MPA un 25 % (v. 2.4 *Advertencias y precauciones, Interacciones*).

Inmunodepresores

Ciclosporina A: El MMF no alteró la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA). Sin embargo, la CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA de un 30-50 % en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes tratados con sirolimús o belatacept y dosis similares de CellCept. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Tacrolimús: La exposición al tacrolimús administrado junto con CellCept no afectó al ABC o a la $C_{\text{máx}}$ del MPA en pacientes receptores de un trasplante hepático. Los resultados de un estudio reciente en receptores de un trasplante renal han sido similares.

En los receptores de un trasplante renal, CellCept no pareció alterar la concentración de tacrolimús.

Sin embargo, en receptores de un trasplante hepático se registró un aumento del ABC del tacrolimús del orden del 20 % cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g 2 veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolimús.

Antibióticos

Rifampicina: En un solo paciente con trasplante de corazón y pulmón se ha observado, después de la corrección en función de la dosis, un descenso del 70 % de la exposición al MPA ($\text{ABC}_{0-12 \text{ h}}$) con la administración concomitante de rifampicina. Por consiguiente, cuando se administren ambos fármacos simultáneamente se recomienda vigilar la exposición al MPA y ajustar debidamente las dosis de CellCept para mantener la eficacia clínica.

Los antibióticos que eliminan bacterias intestinales productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir en la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que da lugar a una exposición sistémica al MPA reducida (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales, Interacciones*).

Se dispone de información concerniente a los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico: Se han notificado reducciones de la concentración de MPA previa a la dosis (C_{min}) del 54 % en receptores de un trasplante renal en los días inmediatamente posteriores al comienzo de la administración de ciprofloxacino o de amoxicilina más ácido clavulánico. El efecto tendió a disminuir a medida que prosiguió el tratamiento antibiótico y desapareció

tras suspenderlo. La variación de la concentración previa a la dosis no necesariamente refleja con exactitud los cambios en la exposición general al MPA, por lo que no está clara la importancia clínica de estas observaciones.

Norfloxacino y metronidazol: El norfloxacino en combinación con metronidazol redujo el $ABC_{0-48\text{ h}}$ del MPA en un 30 % después de administrar una dosis única de CellCept. No se ha observado un efecto similar en la exposición sistémica al MPA al administrar cualquiera de estos antibióticos por separado.

Trimetoprim y sulfametoxazol: No se ha observado ningún efecto en la exposición sistémica al MPA (ABC , $C_{\text{máx}}$) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Anticonceptivos orales

Un estudio sobre la administración conjunta de CellCept (1 g 2 veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0,02-0,04 mg) y levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05-0,10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de CellCept sobre las concentraciones séricas de progesterona, LH y FSH, lo cual indica que CellCept no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente significativo al coadministrar CellCept (v. 2.5.1 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*).

Otras interacciones

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a este (por ejemplo: se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA del 35 % con la administración concomitante de isavuconazol). Así pues, se recomienda actuar con cautela cuando se administren estos fármacos concomitantemente con CellCept.

La administración concomitante de telmisartán y CellCept se tradujo en una disminución de la concentración de MPA de aproximadamente el 30 %. El telmisartán modifica la eliminación del MPA al aumentar la expresión del PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas de tipo γ), lo que a su vez aumenta la expresión y actividad de UGT1A9 y potencia la glucuronidación. Cuando se compararon las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de eventos adversos de los pacientes tratados con CellCept con y sin administración concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas.

Tras coadministrar probenecida y MMF en el mono, se triplicó el valor del ABC en plasma del MPAG. Por tanto, cabe suponer que otros fármacos con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

Vacunas de microorganismos vivos: Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. La respuesta inmunitaria humoral a otras vacunas puede disminuir (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El micofenolato mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), y por tanto inhibe la síntesis *de novo* de los nucleótidos de la guanosina. El mecanismo por el que el MPA inhibe la actividad enzimática de la IMPDH parece estar relacionado con la capacidad del MPA de imitar la estructura tanto del cofactor NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina) como de una molécula de agua con actividad catalítica. Esto impide la oxidación del IMP para convertirse en xantosa-5'-monofosfato, el paso principal en la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de la guanosina. Se han identificado dos isoformas de la IMPDH: la isoforma de tipo I, que está presente en la mayoría de las células conocidas (incluidos los linfocitos humanos en reposo), y la isoforma de tipo II, que se expresa intensa y predominantemente en los linfocitos B y T humanos activados. La isoforma de tipo II es aproximadamente cinco veces más sensible a la inhibición del MPA que la isoforma de tipo I. El MPA tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células, toda vez que para la proliferación de los linfocitos T y B es fundamental la síntesis *de novo* de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías de rescate.

El MPA, además de su inhibición de la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, también influye en puntos de control celulares responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, usando linfocitos T CD4+ humanos, que el MPA hace que las actividades transcripcionales en los linfocitos pasen de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, dando lugar a un estado anérgico de los linfocitos T, en virtud del cual dejan de responder a su antígeno específico.

3.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS / EFICACIA

Estudios en trasplantes

En el marco de los ensayos clínicos, CellCept se ha administrado en asociación con los fármacos enumerados seguidamente para la prevención de episodios de rechazo de trasplante renal, cardíaco y hepático: globulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina y corticosteroides. También se ha administrado CellCept junto con ciclosporina y corticosteroides para el tratamiento de los episodios de rechazo

refractario del trasplante renal. Antes del tratamiento con CellCept, los pacientes pueden haber recibido también globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica o bien OKT3. CellCept se ha utilizado también en ensayos clínicos junto con el daclizumab y el tacrolimús.

Prevención del rechazo del trasplante

Adultos

La seguridad y la eficacia de CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo se han estudiado en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados y con doble enmascaramiento (doble ciego) en receptores de un trasplante renal, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento en receptores de un trasplante cardíaco y un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento en receptores de un trasplante hepático.

Niños y adolescentes

La seguridad, la farmacocinética y la eficacia de CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal se evaluó en un estudio multicéntrico sin enmascaramiento en 100 pacientes (de 3 meses a 18 años de edad).

Trasplante renal

Adultos

En los tres estudios se compararon dos dosis de CellCept oral (1 g 2 veces al día y 1,5 g 2 veces al día) con azatioprina (2 estudios) y placebo (1 estudio) administrado en asociación con ciclosporina y corticosteroides para prevenir episodios de rechazo agudo.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes de cada grupo en los que el tratamiento fracasó en un plazo de 6 meses desde el trasplante (se definió el fracaso como un rechazo agudo confirmado mediante biopsia durante el tratamiento o el fallecimiento del paciente, la pérdida del injerto o la retirada temprana del estudio por cualquier causa sin rechazo previo confirmado mediante biopsia). CellCept se estudió en los tres esquemas terapéuticos siguientes: 1) inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides, 2) MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides y 3) MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina redujo (nivel de significación estadística: $<0,05$) la incidencia del fracaso terapéutico en los 6 primeros meses después del trasplante. En las tablas siguientes se resumen los resultados de estos estudios. Se realizó el seguimiento de los pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento para saber si habían fallecido o sufrido una pérdida del injerto; la incidencia acumulada de pérdida del injerto y de

muerte de los pacientes se resumen por separado. En los pacientes que concluyeron prematuramente el tratamiento no se efectuó el seguimiento de la aparición de rechazo agudo tras la suspensión. Hubo más suspensiones del tratamiento (sin rechazo previo confirmado mediante biopsia, fallecimiento o pérdida del injerto) en los grupos de CellCept que en los de referencia; la tasa más alta se registró en el grupo de CellCept tratado con 3 g/día. Así pues, las tasas de rechazo agudo pueden ser subestimaciones, sobre todo en el grupo que recibió 3 g/día de CellCept.

Estudios del trasplante renal
Incidencia de fracaso terapéutico
(rechazo confirmado mediante biopsia o retirada temprana por cualquier causa)

Estudio de los EE.UU. * (N = 499 pacientes)	CellCept 2 g/día (n = 167 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 166 pacientes)	Azatioprina 1-2 mg/kg/día (n = 166 pacientes)
Tasa total de fracaso terapéutico	31,1 %	31,3 %	47,6 %
Retirada temprana sin rechazo agudo previo**	9,6 %	12,7 %	6,0 %
Rechazo confirmado mediante biopsia durante el tratamiento	19,8 %	17,5 %	38,0 %

* Inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

Estudio de Europa/Canadá/ Australia* (N = 503 pacientes)	CellCept 2 g/día (n = 173 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 164 pacientes)	Azatioprina 100- 150 mg/día (n = 166 pacientes)
Tasa total de fracaso terapéutico	38,2 %	34,8 %	50,0 %
Retirada temprana sin rechazo agudo previo**	13,9 %	15,2 %	10,2 %
Rechazo confirmado mediante biopsia durante el tratamiento	19,7 %	15,9 %	35,5 %

* MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

Estudio de Europa* (N = 491 pacientes)	CellCept 2 g/día (n = 165 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
Tasa total de fracaso terapéutico	30,3 %	38,8 %	56,0 %
Retirada temprana sin rechazo agudo previo**	11,5 %	22,5 %	7,2 %
Rechazo confirmado mediante biopsia durante el tratamiento	17,0 %	13,8 %	46,4 %

* MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

** No están incluidos el fallecimiento del paciente y la pérdida del injerto como causa de retirada temprana.

En el cuadro siguiente se presenta la incidencia acumulada de pérdida del injerto y fallecimiento de los pacientes a los 12 meses. No se apreció ninguna ventaja de CellCept en cuanto a pérdida del injerto y el fallecimiento de los pacientes. Numéricamente se alcanzaron mejores resultados en los pacientes tratados con CellCept en dosis de 2 g/día o 3 g/día que en los pacientes de referencia de los tres estudios. En dos de los tres estudios se registraron mejores resultados con 2 g/día que con 3 g/día de CellCept. En los pacientes de todos los grupos que concluyeron el tratamiento precozmente, el desenlace en cuanto a la pérdida del injerto y el fallecimiento al cabo de 1 año fue desfavorable.

Estudios del trasplante renal
Incidencia acumulada de pérdida del injerto y fallecimiento de los
pacientes combinados a los 12 meses

Estudio	CellCept 2 g/día	CellCept 3 g/día	Control (azatioprina o placebo)
EE.UU.	8,5 %	11,5 %	12,2 %
Europa/Canadá/Australia	11,7 %	11,0 %	13,6 %
Europa	8,5 %	10,0 %	11,5 %

Pacientes pediátricos (de 3 meses a 18 años)

Se llevó a cabo un estudio sin enmascaramiento de la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de CellCept en polvo para suspensión oral en asociación con ciclosporina y corticosteroides para la prevención del rechazo del aloinjerto renal en 100 pacientes pediátricos (de 3 meses a 18 años de edad) en centros de los EE.UU. (9), Europa (5) y Australia (1). CellCept se administró en dosis de 600 mg/m² 2 veces al día (hasta 1 g 2 veces al día) en todos los grupos de edad.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que sufrieron un episodio de rechazo agudo en el plazo de 6 meses desde el trasplante. La tasa de rechazo confirmado mediante biopsia fue similar en todos los grupos de edad (de 3 meses a <6 años, de 6 años a <12 años y de 12 a 18 años). La tasa general de rechazo confirmado mediante biopsia a los 6 meses fue comparable a la obtenida en los adultos. La incidencia combinada de pérdida del injerto (5 %) y fallecimiento de los pacientes (2 %) 12 meses después del trasplante fue similar a la observada en pacientes adultos receptores de un trasplante renal.

Trasplante cardíaco

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo, con grupos paralelos y doble enmascaramiento en receptores de un trasplante cardíaco primario. La cifra total de pacientes incluidos en el estudio fue de 650: 72 no recibieron el fármaco del estudio en ningún momento y 578 lo recibieron. Se administró a los pacientes 1,5 g de CellCept 2 veces al día ($n = 289$) o 1,5-3 mg/kg/día de azatioprina ($n = 289$) en asociación con ciclosporina o corticosteroides como tratamiento inmunodepresor de mantenimiento. Las dos variables principales de valoración de la eficacia fueron: 1) la proporción de pacientes que, después del trasplante, sufrieron al menos un episodio de rechazo confirmado mediante biopsia endomiocárdica con afectación hemodinámica, fueron sometidos a un nuevo trasplante o fallecieron en el plazo de 6 meses desde el trasplante; 2) la proporción de pacientes que fallecieron o fueron sometidos a un nuevo trasplante en el plazo de 12 meses desde el trasplante. Se efectuó el seguimiento de los pacientes que habían suspendido prematuramente el tratamiento para descubrir si se producía el rechazo del aloinjerto durante un periodo de 6 meses o el fallecimiento durante un periodo de 1 año.

1. *Rechazo*: No se detectó ninguna diferencia entre CellCept y la azatioprina (AZA) en cuanto al rechazo confirmado mediante biopsia con afectación hemodinámica, tal como se indica en la siguiente tabla.

Rechazo a los 6 meses

	Todos los pacientes	Pacientes tratados
--	---------------------	--------------------

	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Rechazo confirmado mediante biopsia con afectación hemodinámica*	121 (38 %)	120 (37 %)	100 (35 %)	92 (32 %)

* La afectación hemodinámica se produjo en caso de satisfacerse alguno de los siguientes criterios: presión de enclavamiento capilar pulmonar ≥ 20 mm o aumento del 25 %; índice cardíaco $< 2,0$ l/min/m² o disminución del 25 %; fracción de eyección ≤ 30 %; saturación de oxígeno en la arteria pulmonar ≤ 60 % o disminución del 25 %; presencia de nuevo galope ventricular (S₃); fracción de acortamiento ≤ 20 % o disminución del 25 %; necesidad de apoyo inotrópico para controlar el estado clínico.

2. *Supervivencia*: No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los fallecimientos y los trasplantes entre los pacientes asignados al MMF y los asignados a la AZA. En los pacientes que recibieron la medicación del estudio, el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % de la diferencia de fallecimientos y trasplantes fue de 0,9 al cabo de 1 año, lo cual indica que el MMF fue superior a la AZA en estos pacientes, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Fallecimientos o trasplantes al cabo de 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Fallecimiento o trasplante	49 (15,2 %)	42 (12,8 %)	33 (11,4 %)	18 (6,2 %)
Diferencia de tratamientos ponderada	2,6 %		5,3 %	
Límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 %	-2,5 %		+0,9 %	

Trasplante hepático

En 16 centros de EE.UU., 2 de Canadá, 4 de Europa y 1 de Australia, se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo, con grupos paralelos y doble enmascaramiento, en receptores de un trasplante hepático primario. La cifra total de pacientes incluidos fue de 565, de los cuales 564 recibieron el medicamento del estudio. Se les administró 1 g de CellCept i.v. 2 veces al día hasta 14 días y a continuación 1,5 g de CellCept oral 2 veces al día, o 1-2 mg/kg/día de azatioprina

i.v. y a continuación 1-2 mg/kg/día de azatioprina oral, en asociación con ciclosporina y corticosteroides como tratamiento inmunodepresor de mantenimiento. Las dos variables principales de valoración fueron: 1) la proporción de pacientes que presentaron uno o más episodios de rechazo confirmados mediante biopsia y tratados o muerte/retrasplante en los 6 primeros meses después del trasplante y 2) la proporción de pacientes que presentaron una pérdida del injerto (muerte o retrasplante) en un plazo de 12 meses después del trasplante. Durante 1 año se efectuó el seguimiento de los pacientes que habían suspendido prematuramente el tratamiento con el fin de descubrir si se producía el rechazo del aloinjerto o la pérdida del injerto (muerte o retrasplante).

Resultados: En los análisis principales (población por intención de tratar), CellCept en asociación con corticosteroides y ciclosporina fue superior a la azatioprina en la prevención del rechazo agudo ($p = 0,025$) y equivalente a la azatioprina en cuanto a la supervivencia.

**Rechazo a los 6 meses /Muerte o
retrasplante al cabo de 1 año**

	AZA N = 287	CellCept N = 278
Rechazo, al cabo de 6 meses, confirmado mediante biopsia y tratado	137 (47,7 %)	107 (38,5 %)
Fallecimientos o retrasplantes al cabo de 1 año	42 (14,6 %)	41 (14,7 %)

Tratamiento del rechazo refractario

Se realizó un estudio comparativo, aleatorizado y sin enmascaramiento con MMF en dosis de 3 g/día en comparación con corticosteroides por vía i.v. en 150 pacientes que habían sido sometidos a trasplante renal y presentaban un rechazo celular agudo y refractario del aloinjerto. La variable principal de valoración fue la proporción de pacientes todavía vivos y con el injerto funcionando 6 meses después de entrar en el estudio.

Resultados: La incidencia de pérdida del injerto en el grupo de referencia fue inesperadamente baja. El análisis principal, basado en la prueba de la razón de probabilidad secuencial, mostró una tendencia hacia una mayor supervivencia del injerto en el grupo del MMF ($p = 0,081$). Un análisis secundario, en el que se aplicó la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel (no ajustada en función de la monitorización secuencial), indicó una reducción del 45 % en la incidencia de pérdida del injerto o fallecimiento 6 meses después de entrar en el estudio en el grupo del MMF ($p = 0,062$).

**Pérdida del injerto o muerte al cabo
de 6 meses**

	Corticosteroides i.v. <i>n</i> = 73	CellCept <i>n</i> = 77
Pérdida del injerto o muerte al cabo de 6 meses	19 (26,0 %)	11 (14,3 %)

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

Sin datos disponibles.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del MMF se ha estudiado en receptores de un trasplante renal, cardíaco o hepático.

En general, el perfil farmacocinético del MPA es similar en los receptores de un trasplante renal o cardíaco. En el periodo inmediatamente posterior al trasplante, los receptores de un trasplante hepático tratados con una dosis oral de 1,5 g o una dosis i.v. de 1 g de MMF presentan concentraciones de MPA similares a las de los receptores de un trasplante renal tratados con una dosis oral o i.v. de 1 g de MMF.

3.2.1 ABSORCIÓN

Tras su administración oral o i.v., el MMF se absorbe rápida y ampliamente y sufre una metabolización presistémica completa, convirtiéndose en MPA, su metabolito activo. La biodisponibilidad media del MMF administrado por vía oral, determinada a partir del ABC del MPA, es del 94 % con respecto a la alcanzada tras su administración i.v. El MMF es detectable sistémicamente durante la infusión i.v.; en cambio, tras su administración oral permanece por debajo del límite de cuantificación (0,4 µg/ml).

Inmediatamente después (<40 días) del trasplante, los receptores de un trasplante renal, cardíaco o hepático presentaban valores medios del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del MPA cerca de un 30 % y un 40 % menores, respectivamente, que en el periodo postrasplante tardío (3-6 meses después del trasplante). Esto se conoce como ausencia de equilibrio en la farmacocinética del MPA. Tras administrar en infusión i.v., a la velocidad recomendada, 1 g de CellCept 2 veces al día a receptores de un trasplante renal, el ABC del MPA en el periodo postrasplante inmediato fue comparable al observado después de la administración oral. En los receptores de un trasplante hepático, la administración i.v. de 1 g de CellCept 2 veces al día, seguida de 1,5 g por vía oral 2 veces al día, se tradujo en unos valores del ABC del MPA similares a los observados en los receptores de un trasplante renal tratados con 1 g de CellCept 2 veces al día.

Los alimentos no influyeron en el grado de absorción (ABC del MPA) del MMF administrado en dosis de 1,5 g 2 veces al día a receptores de un trasplante renal. En cambio, la $C_{m\acute{a}x}$ del MPA disminuyó en un 40 % en presencia de alimentos.

Equivalencia de las formulaciones orales

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formulaciones de administración oral de CellCept. Se ha demostrado que 2 comprimidos de 500 mg son bioequivalentes a 4 cápsulas de 250 mg. Del mismo modo, se ha demostrado que 1 g/5 ml de polvo para suspensión oral de CellCept reconstituido es bioequivalente a 4 cápsulas de 250 mg (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

3.2.2 DISTRIBUCIÓN

Habitualmente se observan aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA al cabo de 6-12 horas de la administración, lo cual denota la existencia de recirculación enterohepática. Con la administración simultánea de colestiramina (4 g tres veces al día), el ABC del MPA disminuye en torno al 40 %, lo que es indicativo de la interrupción de la recirculación enterohepática.

En concentraciones clínicamente relevantes, la unión del MPA a la albúmina plasmática es del 97 %. Este valor depende de la función renal; los cambios en la unión a la albúmina tras el inicio del tratamiento pueden explicar que no se alcance la situación de equilibrio en la farmacocinética del MPA.

3.2.3 METABOLISMO

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

3.2.4 ELIMINACIÓN

Tras la administración oral de MMF radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada fue completa: un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte (aproximadamente un 87 %) de la dosis se excreta con la orina en forma de MPAG. La cantidad de fármaco excretada con la orina en forma de MPA es insignificante (<1 % de la dosis).

La recirculación enterohepática interfiere en la determinación exacta de los parámetros de la disposición del MPA; solo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, se observaron valores aproximados del aclaramiento de 10,6 l/h y 8,27 l/h, respectivamente, y valores de la semivida de 17 h. En pacientes receptores de trasplantes, los valores medios del aclaramiento fueron mayores (intervalo: 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de la semivida fueron menores (5-11 h), con pocas

diferencias entre los pacientes receptores de trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En cada paciente, estos parámetros de la eliminación varían según el tipo de tratamiento con otros inmunodepresores, el tiempo transcurrido desde el trasplante, la concentración de albúmina en plasma y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra CellCept junto con la ciclosporina (v. apartado 2.8) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación con las observadas inmediatamente después del trasplante (véase la referencia a la ausencia de equilibrio en los apartados 3.2.1 y 3.2.2).

En las concentraciones que suelen encontrarse con el uso de CellCept en la práctica clínica, el MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis. Sin embargo, cuando las concentraciones de MPAG son elevadas ($>100 \mu\text{g/ml}$) se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. Al interferir en la circulación enterohepática del fármaco, los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, reducen el ABC del MPA (v. 2.7 *Sobredosis*).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) y la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2) intervienen en la disposición del MPA; las isoformas de los OATP, la MRP2 y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados a la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) también puede transportar el MPA, aunque parece ser que su contribución se limita al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores de aniones orgánicos renales.

3.2.5 FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

En un estudio con dosis orales únicas de MMF (6 sujetos por grupo), los valores medios del ABC del MPA en pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) fueron un 28-75 % más altos que los valores medios en individuos sanos normales o en pacientes con menor grado de insuficiencia renal. El valor medio del ABC del MPAG tras una dosis única fue 3-6 veces más alto en los pacientes con insuficiencia renal grave que en los pacientes con insuficiencia renal leve o en los voluntarios sanos, lo que está en consonancia con la conocida eliminación renal del MPAG.

No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de MMF a pacientes con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con retraso funcional del injerto renal

En los pacientes con retraso funcional del injerto renal tras el trasplante, la media del $\text{ABC}_{0-12 \text{ h}}$ del MPA fue comparable a la observada en los pacientes sin retraso funcional del injerto renal. Es posible que se produzca un aumento transitorio de la fracción libre y de la concentración plasmática de MPA en los pacientes con

retraso funcional del injerto renal. Ahora bien, no parece que sea necesario ajustar la dosis de CellCept (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*). La media del $ABC_{0-12\text{ h}}$ en plasma del MPAG fue 2-3 veces mayor que en los pacientes sin retraso funcional del injerto renal después del trasplante.

En los pacientes con injerto renal primario no funcionante después del trasplante, se produjo una acumulación plasmática de MPAG; la acumulación plasmática del MPA, de producirse, fue mucho menor.

Insuficiencia hepática

En general, la afectación del parénquima hepático influyó relativamente poco en las características farmacocinéticas del MPA y el MPAG tras la administración oral o i.v. de MMF a voluntarios con cirrosis alcohólica. Los efectos de la hepatopatía en estos procesos probablemente dependen de la enfermedad concreta de que se trate. Es posible que una hepatopatía con afectación predominantemente biliar, como la cirrosis biliar primaria, tenga un efecto diferente.

Población pediátrica (≤18 años de edad)

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron en 55 pacientes pediátricos (1-18 años de edad) receptores de un trasplante renal tratados con MMF por vía oral en dosis de 600 mg/m² 2 veces al día (hasta un máximo de 1 g 2 veces al día). Con esta dosis los valores del ABC del MPA fueron similares a los observados en pacientes adultos receptores de un trasplante renal que fueron tratados con CellCept en dosis de 1 g 2 veces al día en el periodo postrasplante temprano y tardío. Los valores del ABC del MPA en diferentes grupos de edad fueron similares en el periodo postrasplante temprano y el tardío.

Población geriátrica (≥65 años)

No se ha observado que la farmacocinética del micofenolato mofetilo y de sus metabolitos esté alterada en pacientes geriátricos receptores de trasplantes en comparación con pacientes más jóvenes receptores de trasplantes.

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los más afectados en los estudios de toxicología efectuados con el MMF en la rata, el ratón, el perro y el mono. Estos efectos se produjeron con una exposición sistémica equivalente o inferior a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día para los receptores de un trasplante renal. En el perro se observaron efectos gastrointestinales con una exposición sistémica equivalente o inferior a la exposición clínica con las dosis recomendadas. También se observaron en el mono efectos gastrointestinales y renales indicativos de deshidratación con la dosis más alta (exposición sistémica equivalente o superior a la exposición clínica). El perfil de toxicidad preclínica del MMF parece concordar con los eventos adversos observados en ensayos clínicos en el ser humano, los cuales aportan ahora datos de seguridad más relevantes para los pacientes (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

3.3.1 CARCINOGENICIDAD

El MMF no fue tumorigeno en modelos experimentales. La dosis más alta que se evaluó en los estudios de carcinogenicidad en animales fue aproximadamente 2-3 veces superior a la exposición sistémica (ABC o $C_{m\acute{a}x}$) observada en receptores de un trasplante renal con la dosis clínica recomendada de 2 g/día y 1,3-2 veces superior a la exposición sistémica (ABC o $C_{m\acute{a}x}$) observada en receptores de un trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

3.3.2 GENOTOXICIDAD

Los resultados de dos pruebas de genotoxicidad (ensayo de la timidina-cinasa en células de linfoma de ratón y ensayo de aberraciones cromosómicas en micronúcleos de ratón) señalaron la posibilidad de que el MMF cause inestabilidad cromosómica en dosis sumamente citotóxicas. Otros ensayos de genotoxicidad (ensayo de mutación bacteriana, ensayo de conversión génica mitótica en levaduras o ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) no revelaron actividad mutágena alguna.

3.3.3 TRASTORNOS DE LA FECUNDIDAD

El MMF no afectó a la fecundidad de ratas macho en dosis orales ≤ 20 mg/kg/día. La exposición sistémica con esta dosis es 2-3 veces superior a la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y 1,3-2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco. En un estudio de la fecundidad y la reproducción en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluidas la anoftalmía, la agnatia y la hidrocefalia) en la primera generación de crías sin que se observara toxicidad en las progenitoras. La exposición sistémica con esta dosis es aproximadamente 0,5 veces superior a la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces mayor que la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco. Ni en las progenitoras ni en la generación siguiente se observaron efectos sobre la fecundidad y la reproducción.

3.3.4 TOXICIDAD EN LA REPRODUCCIÓN

En estudios teratológicos en la rata y el conejo se produjeron resorción fetal y malformaciones en la rata con una dosis de 6 mg/kg/día (incluidas la anoftalmía, la agnatia y la hidrocefalia) y en el conejo con una dosis de 90 mg/kg/día (incluidas anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia cardíaca y ectopia renal, así como hernia diafragmática y umbilical), sin que se observara toxicidad en las progenitoras. La exposición sistémica con estas dosis es aproximadamente $\leq 0,5$ veces superior a la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 2 g/día en los receptores de un trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces mayor que la exposición clínica con la dosis clínica recomendada de 3 g/día en los receptores de un trasplante cardíaco.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

CellCept cápsulas: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

CellCept comprimidos: No conservar a temperatura superior a 30 °C. *Proteger de la humedad.*

CellCept polvo para suspensión oral y suspensión reconstituida: Según el registro local.

CellCept i.v.:

Polvo para solución para infusión: No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Solución reconstituida y solución para infusión: Conservar a 15-30 °C.

Periodo de validez: Conforme al registro local.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Administración oral de CellCept

Se ha demostrado que el micofenolato mofetilo tiene efectos teratógenos (v. 2.5.2 Embarazo). En consecuencia, los comprimidos y las cápsulas de CellCept no deben triturarse o abrirse. Los pacientes deben evitar la inhalación o el contacto de la piel o las mucosas con el polvo contenido en las cápsulas o la suspensión oral (antes de la reconstitución) de CellCept. En caso de contacto, hay que lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua corriente.

CellCept polvo para suspensión oral

Cada frasco de polvo para suspensión oral de CellCept contiene 35 g de MMF en 110 g de polvo para suspensión oral, lo que da lugar a una concentración de 1 g/5 ml después de la reconstitución.

Se recomienda que un farmacéutico reconstituya el polvo para suspensión de CellCept antes de entregar el producto al paciente. Se recomienda utilizar guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie externa del frasco y del tapón, así como la mesa después de la reconstitución.

CellCept® (Ro 106-1443)
CDS 19.0

CellCept polvo para suspensión oral no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Elaboración de la suspensión

1. Golpetee el frasco varias veces para descompactar el polvo.
2. Mida 94 ml de agua purificada en una probeta graduada.
3. Agregue aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada al frasco, ciérrelo bien y agítelo enérgicamente durante 1 minuto aproximadamente.
4. Agregue el agua restante al frasco, ciérrelo bien y agítelo de nuevo enérgicamente durante 1 minuto aproximadamente.
5. Retire el cierre a prueba de niños e inserte el adaptador en el cuello del frasco.
6. Coloque de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo, quedará bien ajustado el adaptador del frasco y los niños no podrán abrirlo.
7. Anote en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida. (El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 2 meses).

Nota: Si fuera preciso, CellCept polvo para suspensión oral puede administrarse por sonda nasogástrica de un calibre 8F (diámetro interior mínimo: 1,7 mm) como mínimo.

Administración intravenosa de CellCept

- Se ha demostrado que el MMF tiene efectos teratogénos, por lo que se actuará con precaución al manipular y preparar las soluciones de CellCept i.v. Se evitará el contacto directo con la piel o las mucosas de las soluciones de CellCept i.v. preparadas. En caso de contacto, hay que lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua corriente.
- CellCept i.v. no contiene ningún conservante antibacteriano, por lo que la reconstitución y la dilución del producto se realizarán en condiciones asépticas.

Instrucciones para la preparación de la solución para infusión (6 mg/ml)

CellCept i.v. debe prepararse en dos etapas: la primera es una etapa de reconstitución con solución i.v. de glucosa al 5 %, y la segunda es una etapa de dilución con solución i.v. de glucosa al 5 %. A continuación, se describe la preparación detalladamente:

Etapas 1:

- a) Se usan 2 viales de CellCept i.v. para preparar cada dosis de 1 g; se necesitan 3 viales para cada dosis de 1,5 g. El contenido de cada vial se reconstituye inyectando 14 ml de solución i.v. de glucosa al 5 %.

- b) Se agita suavemente el vial para disolver el fármaco (la solución resultante es ligeramente amarillenta).
- c) Antes de proseguir la dilución, se debe inspeccionar la solución para cerciorarse de que no contiene partículas ni presenta cambios de color. Se desechará el vial si se observan partículas o un cambio de color.

Etapa 2:

- a) Para preparar una dosis de 1 g, se vuelve a diluir el contenido de los dos viales reconstituidos (aproximadamente 2 x 15 ml) en 140 ml de solución i.v. de glucosa al 5 %. Para preparar una dosis de 1,5 g, se vuelve a diluir el contenido de los 3 viales reconstituidos (aproximadamente 3 x 15 ml) en 210 ml de solución i.v. de glucosa al 5 %. La concentración final de ambas soluciones es de aproximadamente 6 mg de MMF por mililitro.
- b) Se inspecciona la solución para infusión para detectar partículas o cambios de color. Se desechará la solución para infusión si se observan partículas o un cambio de color.

¡Atención: ¡La solución i.v. de CellCept no debe administrarse en inyección i.v. rápida o embolada i.v.! (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Si la solución para infusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, ésta debe iniciarse en un plazo de 4 horas desde la reconstitución y la dilución del medicamento. Manténganse las soluciones a 15-30 °C.

El producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Incompatibilidades

CellCept i.v. es incompatible con soluciones para infusión i.v. que no sean la solución glucosada. CellCept i.v. no debe mezclarse o administrarse por la misma vía de infusión con otros medicamentos o mezclas para infusión i.v.

4.3 PRESENTACIÓN(ES) COMERCIAL(ES)

Cellcept 250mg Cápsulas

Caja x 10 blísteres x 10 cápsulas c/u + prospecto

Cellcept 500mg Comprimidos

Caja x 5 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u + inserto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños.

Información junio de 2021

Fabricante Principal

Delpharm Milano S.r.l. Segrate, Italia, para y bajo licencia de F.Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza.

Fabricante alterno

Recipharm Leganés S.L.U. Leganés-Madrid, España, para y bajo licencia de F.Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica.