



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4047

BUENOS AIRES, 15 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002166-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS - MICOFENOLATO MOFETIL 250 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg, autorizado por el Certificado N° 45.077.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 508 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ESV SP

✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

4047

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 418 a 447, de fojas 448 a 477 y de fojas 478 a 507, desglosándose de fojas 418 a 447; información para el paciente de fojas 373 a 387, de fojas 388 a 402 y de fojas 403 a 417; desglosándose de fojas 373 a 387, para la Especialidad Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, MICOFENOLATO MOFETIL 250 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg propiedad de la firma ROCHE S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.077 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ESV
UP

7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

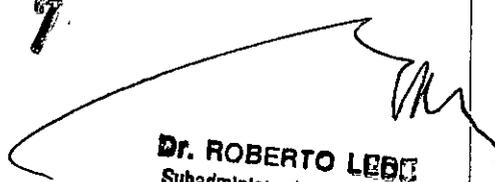
DISPOSICIÓN N° 4047

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002166-16-0

DISPOSICIÓN N°
mel-ji

4047


Dr. ROBERTO LEDO
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

15 ABR. 2016
4047



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CellCept®
250 mg cápsulas duras y 500 mg comprimidos recubiertos
Micofenolato mofetil

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente

1. Qué es CellCept y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir CellCept.
3. Cómo es el tratamiento con CellCept.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de CellCept.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El nombre completo del medicamento es CellCept 250 mg cápsulas duras o bien CellCept 500 mg comprimidos recubiertos.

- En esta Información para el paciente se utiliza el nombre abreviado de CellCept.

CellCept contiene micofenolato mofetil.

- Pertenece a un grupo de medicamentos denominados “inmunosupresores”.

CellCept se utiliza para prevenir que el organismo rechace un órgano trasplantado.

- **Riñón, corazón, o hígado.**

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



CellCept se usa junto con otros medicamentos:

- **Ciclosporina.**
- **Corticosteroides.**

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR CELLCEPT

ADVERTENCIA

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

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones. Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo con su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los subtítulos “*Tenga especial cuidado con CellCept*” y “*Embarazo, fertilidad y lactancia*”.

No debe recibir CellCept si:

- Usted es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetil, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en “Contenido del envase e información adicional”*).
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción, ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada
- Si no está utilizando anticonceptivos eficaces (*ver Embarazo, fertilidad y lactancia*)
- Si está en período de lactancia.

No tome este medicamento en cualquiera de los casos descritos anteriormente. Si no está seguro, consulte con su médico antes de recibir CellCept.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

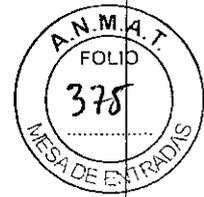
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2

ESV

4047



Tenga especial cuidado con CellCept

Consulte con su médico inmediatamente antes de recibir CellCept si:

- Tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta.
- Le aparecen moretones o hemorragias en forma inesperada.
- Ha tenido alguna vez un problema del sistema digestivo como úlcera de estómago.
- Tiene previsto quedar embarazada o ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

Si experimenta algo de lo mencionado anteriormente, o no está seguro, consulte con su médico inmediatamente antes de recibir CellCept.

Efecto de la luz solar

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, existe un mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Limite la cantidad de luz solar y luz UV que absorbe mediante:

- El uso de ropa apropiada que lo proteja y que también cubra su cabeza, cuello, brazos y piernas.
- El uso de una crema para el sol con alto factor de protección.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales. Esto es muy importante, ya que recibir más de un producto al mismo tiempo puede potenciar o debilitar el efecto de los mismos. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que CellCept actúa.

Por lo tanto, informe a su médico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de recibir CellCept:

- *Antibióticos*
- *Azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune:* que se le administró después de la operación de trasplante.
- *Aciclovir*

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV



4047

- *Colestiramina*: para tratar los niveles altos de colesterol.
- *Rifampicina*: antibiótico para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB).
- *Antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones*: para los problemas estomacales, como indigestión.
- *Quelantes de fosfato*: en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre.
- *Ciclosporina A*
- *Telmisartán*
- *Ganciclovir*
- *Tacrolimus*
- *Trimetoprima/ sulfametoxazol, norfloxacin y metronidazol*
- *Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico*
- *Probenecid*
- *Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática*
- *Anticonceptivos orales*
- *Sevelamer*

Vacunas

Si necesita recibir una vacuna (de organismos vivos) durante el tratamiento con CellCept, consulte primero con su médico, quien le aconsejará qué tipo de vacunas puede usar.

No debe donar sangre durante el tratamiento con CellCept y al menos durante 6 semanas después de su finalización. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con CellCept y al menos durante 90 días después de haberlo concluido.

Administración de CellCept con alimentos y bebidas

La ingestión de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con CellCept.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336/789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV

Embarazo, fertilidad y lactancia

Anticoncepción en mujeres que toman CellCept

Si es una mujer que puede quedarse embarazada siempre debe utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces. Esto incluye:

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

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. 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 período 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 (salpingooforectomía bilateral)
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía)
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido confirmado por un ginecólogo especialista)
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación

Anticoncepción en hombres que toman CellCept

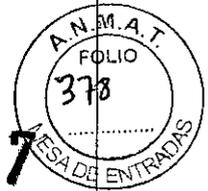
Se recomienda a los hombres sexualmente activos usar condones durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento. El uso del condón es aplicable tanto para los hombres reproductivamente competentes y con vasectomía, porque los riesgos asociados a la transferencia de líquido seminal también se aplican a los hombres que han tenido una vasectomía. Además, se recomienda que las parejas femeninas de pacientes masculinos usen anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de CellCept.

Si está planeando tener un hijo, su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento disponibles para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.119.067
APODERADA



4047

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que se puede considerar para prevenir el rechazo del órgano transplantado si:

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

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato debe informar a su médico inmediatamente.

Embarazo

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

Si es una mujer susceptible de quedarse embarazada, debe realizarse un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con CellCept y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Sólo puede iniciarlo, si el test sale negativo. Su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

No reciba CellCept si está en período de lactancia, dado que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que CellCept afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

ESV

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA

404Z

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON CELLCEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de su médico y consúltelo si tiene dudas.

Cantidad que tiene que recibir

La cantidad que tiene que recibir depende del tipo de trasplante realizado. Las dosis habituales se muestran a continuación. El tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

CellCept 250 mg cápsulas duras

• *Trasplante de riñón*

Adultos

- La primera dosis debe administrarse en los 3 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 8 cápsulas (2 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 4 cápsulas por la mañana y otras 4 cápsulas por la noche.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

- La dosis varía en función de la talla del paciente.
- El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del paciente (superficie corporal medida en metros cuadrados "m²"). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces por día.

• *Trasplante de corazón*

Adultos

- La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 12 cápsulas (3 g del medicamento), administrada en dos tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

Niños

- No existe información sobre el uso de CellCept en niños con un trasplante de corazón.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV

4047

• **Trasplante de hígado**

Adultos

- La primera dosis se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar la medicación oral.
- La dosis diaria es de 12 cápsulas (3 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

Niños

- No existe información sobre el uso de CellCept en niños con un trasplante de hígado.

Toma de este medicamento

- Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua.
- No las rompa ni las triture.
- No tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto.

Tenga cuidado para que el polvo del interior de una cápsula rota no entre en los ojos o en la boca.

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente.

Tenga cuidado para que el polvo del interior de una cápsula rota no entre en contacto con su piel.

- Si esto ocurre, lave la zona con abundante agua y jabón.

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

• **Trasplante de riñón**

Adultos

- La primera dosis debe administrarse en los 3 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 4 comprimidos (2 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 comprimidos por la noche.

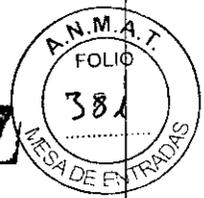
Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.1139.067
APODERADA

ESV

4047



Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

- La dosis varía en función de la talla del paciente.
 - El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la estatura y el peso del paciente (superficie corporal medida en metros cuadrados "m²"). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces por día.
- **Trasplante de corazón**

Adultos

- La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 6 comprimidos (3 g del medicamento), administrada en dos tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

Niños

- No existe información sobre el uso de CellCept en niños con un trasplante de corazón.

- **Trasplante de hígado**

Adultos

- La primera dosis se le debe administrar una vez transcurridos, al menos, 4 días desde la operación de trasplante y cuando sea capaz de tragar la medicación oral.
- La dosis diaria es de 6 comprimidos (3 g del medicamento), administrada en 2 tomas separadas.
- Tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

Niños

- No existe información sobre el uso de CellCept en niños con un trasplante de hígado.

Toma de este medicamento

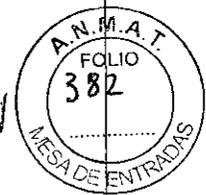
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- No los rompa ni los triture.

ESN
Revisión Enero 2016: ORIGINAL


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Si toma más CellCept del que debiera

Si toma más CellCept del que debiera consulte con su médico o concurra al Hospital inmediatamente. Realice esto también, si alguien accidentalmente ingiere su medicamento. Lleve consigo el envase del fármaco.

Si olvidó tomar CellCept

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con CellCept

No deje de tomar CellCept, a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo al órgano trasplantado.

Consulte con su médico, si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Consulte con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Si tiene síntomas de infección como fiebre o dolor de garganta.
- Si le aparecen moretones o una hemorragia en forma inesperada.
- Si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede estar teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como, anafilaxia, angioedema).

Problemas frecuentes

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- El número de células sanguíneas.
- Los niveles en sangre de sustancias como azúcar, grasa o colesterol.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

ESV

4047



La aparición de efectos adversos es más probable en niños que en adultos. Estos incluyen diarrea, infecciones, disminución de los glóbulos blancos y rojos en sangre.

Combatir infecciones

El tratamiento con CellCept reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más enfermedades infecciosas de lo habitual. En éstas se incluyen aquellas que afectan al cerebro, piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

Cáncer de piel y linfático

Al igual que ocurre en los pacientes que reciben este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de los tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfáticos y de piel.

Efectos generales no deseados

Se pueden presentar diversos efectos adversos no deseados de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (de estómago, en el pecho, articulares o musculares, al orinar), cefalea, síntomas gripales e hinchazón.

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

Problemas en la piel como:

- Acné, herpes labiales, herpes zóster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picazón, hipertrofia cutánea, dermatitis micótica, candidiasis en piel, cáncer cutáneo, tumor benigno de la piel.

Problemas urinarios como:

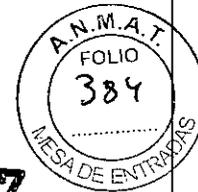
- Problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia, infección del tracto urinario.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

ESV



4047

Problemas del sistema digestivo y la boca como:

- Encías hinchadas y úlceras bucales.
- Inflamación del páncreas, del colon o del estómago, gastroenteritis.
- Trastornos intestinales que incluyen hemorragia, problemas de hígado, hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia.
- Estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), vómitos, dispepsia, pérdida de apetito, flatulencia.
- Infección gastrointestinal. Candidiasis gastrointestinal.
- Peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, dispepsia, diarrea, eructos.

Problemas del sistema nervioso como:

- Sensación de mareo, somnolencia o entumecimiento, insomnio.
- Temblor, espasmos musculares, convulsiones, parestesia, síndrome miasténico, hipertonia, temblor.
- Sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento, agitación, confusión.
- Disgeusia

Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos como:

- Cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos. Taquicardia.
- Dolor, enrojecimiento e hinchazón de los vasos sanguíneos en el lugar de la infusión.
- Vasodilatación, hipotensión e hipertensión

Problemas pulmonares como:

- Neumonía, bronquitis, faringitis, rinitis.
- Síndrome gripal.
- Dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón).
Consulte con su médico si desarrolla tos persistente o si le falta el aliento.
- Líquido en los pulmones o en el interior del tórax.
- Problemas en los senos nasales, sinusitis.
- Infección del tracto respiratorio. Moniliasis respiratoria.
- Derrame pleural.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047

Otros problemas como:

- Pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, moretones, sepsis, candidiasis, infección, candidiasis vaginal, acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, anorexia, gota.
- Leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, leucocitosis.
- Artralgia
- Edema, escalofríos.
- Aumento de los niveles enzimáticos, de creatinina sérica, de lactato deshidrogenasa sérica y de fosfatasa alcalina sérica; pérdida de peso.

Informe a su médico, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción no mencionada en esta Información para el paciente. Sin embargo, no deje de tomar el medicamento, a menos que lo haya consultado previamente con su médico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CellCept al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

CellCept 250 mg cápsulas duras

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30° C, en el envase original y protegido de la humedad.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

4047

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30° C, en el envase original y protegido de la luz.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

CellCept 250 mg cápsulas duras

- El principio activo es micofenolato mofetil. Cada cápsula dura contiene: 250 mg.
- Los otros componentes son: almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona K-90 y estearato de magnesio.

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

- El principio activo es micofenolato mofetil. Cada comprimido recubierto contiene: 500 mg.
- Los otros componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K-90, estearato de magnesio y Opadry Lavender Y-510272-A.

Aspecto de CellCept y contenido del envase

CellCept 250 mg cápsulas duras

- Las cápsulas de CellCept son de forma oblonga, con un lado de color azul y el otro marrón. Tienen la inscripción "CellCept 250" en negro en la tapa de la cápsula y el "logotipo de la Compañía" inscrito en negro en el cuerpo de la cápsula.
- Contenido: envases con 100 y 300 cápsulas duras (ambos en blíster de 10).

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

- Los comprimidos recubiertos de CellCept son de forma oblonga y de color azul. Tienen la inscripción "CellCept 500" en una cara y el "logotipo de la Compañía" en la otra.
- Contenido: envases con 50 y 150 comprimidos recubiertos (ambos en blíster de 10).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV

4047



Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Roche S. p. A. Milán
Segrate, Italia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2016.
RI + EMA + CDS 12.0C.

ESV

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

4047



CellCept®
Micofenolato mofetil
Roche

Cápsulas duras 250 mg
Comprimidos recubiertos 500 mg

Industria Italiana
Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula dura contiene 250 mg de micofenolato mofetil, en un excipiente compuesto por almidón pregelatinizado 29,76 mg, croscarmelosa sódica 11,90 mg, povidona K-90: 5,95 mg y estearato de magnesio 4,50 mg.

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de micofenolato mofetil, en un excipiente compuesto por celulosa microcristalina 244 mg, croscarmelosa sódica 32,50 mg, povidona K-90: 24,40 mg, estearato de magnesio 12,20 mg y Opadry Lavender Y-510272-A: 24 mg.

Acción terapéutica

Agente inmunosupresor selectivo.

Indicaciones

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

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L04A A06.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 15.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

40471



Mecanismo de acción

El micofenolato mofetil es el éster 2-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN. El mecanismo por el cual el MPA inhibe la actividad enzimática de IMPDH parece estar relacionado con la capacidad del MPA de mimetizar estructuralmente tanto al cofactor dinucleótido nicotinamida adenina como la molécula de agua catalítica. Esto previene la oxidación del IMP a xantosa-5'-monofosfato, que es el paso comprometido en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina. El MPA tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células, ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

Estudios clínicos de eficacia

CellCept se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en los ensayos clínicos para la prevención de episodios de rechazo renal, cardíaco y hepático: globulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina y corticosteroides. CellCept también se ha administrado asociado con ciclosporina y corticosteroides para el tratamiento de episodios de rechazo refractarios renales. Antes del tratamiento con CellCept, los pacientes pueden también haber recibido globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica y OKT3. CellCept se ha utilizado además en ensayos clínicos junto con daclizumab y tacrolimus.

Prevención del rechazo de órganos

Adultos

La seguridad y la eficacia de CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo de órganos fueron evaluadas en pacientes con trasplante renal, en tres ensayos aleatorios doble-ciego multicéntricos, y en dos ensayos doble-ciego, aleatorizados, multicéntricos (uno en pacientes cardíacos y otro en hepáticos).

Niños

La seguridad, la farmacocinética y la eficacia de CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo de órganos en pacientes pediátricos con trasplante renal se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico en 100 pacientes (3 meses a 18 años de edad).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Trasplante renal

Adultos

Los tres estudios compararon dos niveles de dosis de CellCept oral (1 g dos veces por día y 1,5 g dos veces por día) con azatioprina (2 estudios) o placebo (1 estudio) cuando se administra en combinación con ciclosporina y corticosteroides para prevenir episodios agudos de rechazo.

La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentó el fracaso del tratamiento en los primeros 6 meses después del trasplante (definido como el rechazo agudo confirmado por biopsia en el tratamiento o la ocurrencia de muerte, pérdida del injerto o la terminación temprana del estudio por cualquier razón sin rechazo por biopsia previa). CellCept se estudió en los siguientes tres regímenes terapéuticos: (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 combinación con corticosteroides y ciclosporina redujo (estadísticamente significativo a nivel $< 0,05$) la incidencia de fracaso del tratamiento dentro de los primeros 6 meses después del trasplante. La Tabla 1 resume los resultados de estos estudios. Los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de tiempo fueron seguidos por ocurrencia de muerte o pérdida del injerto, y la incidencia acumulada de pérdida del injerto y deceso del paciente se resumen por separado. En aquéllos que dejaron el tratamiento antes de tiempo no se realizó seguimiento para evaluar la aparición de rechazo agudo después de la terminación. Discontinuaron más pacientes tratados con CellCept (sin rechazo previamente demostrado por biopsia, muerte o pérdida del injerto) que los que lo hicieron en los grupos de control, con la tasa más alta en el grupo que recibió CellCept 3 g/día. Por lo tanto, las tasas de rechazo agudo pueden ser subestimadas, especialmente en el grupo que recibió CellCept 3 g / día.

Tabla 1. Estudios de trasplante renal. Incidencia de fracaso del tratamiento (Rechazo comprobado por biopsia o cancelación anticipada por cualquier motivo)

Estudio USA* (N=499 pacientes)	CellCept 2 g/día (n=167 pacientes)	CellCept 3 g/día (n=166 pacientes)	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día (n=166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	31,1%	31,3%	47,6%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo **	9,6%	12,7%	6,0%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	19,8%	17,5%	38,0%

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3

ESV

4047



Tabla 1. Estudios de trasplante renal. Incidencia de fracaso del tratamiento (Rechazo comprobado por biopsia o cancelación anticipada por cualquier motivo) (Continuación)

Estudio Europa / Canadá / Australia* (N=503 pacientes)	CellCept 2 g/día (n=173 pacientes)	CellCept 3 g/día (n=164 pacientes)	Azatioprina 100 a 150 mg/día (n=166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	38,2%	34,8%	50,0%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo **	13,9%	15,2%	10,2%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	19,7%	15,9%	35,5%

* MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides

Estudio Europa * (N=491 pacientes)	CellCept 2 g/día (n=165 pacientes)	CellCept 3 g/día (n=160 pacientes)	Placebo (n=166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	30.3%	38.8%	56.0%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo **	11.5%	22.5%	7.2%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	17.0%	13.8%	46.4%

* MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides

** No incluye muerte ni pérdida del injerto como causa de terminación anticipada.

La incidencia acumulada de pérdida del injerto y muerte del paciente a los 12 meses se presentan en Tabla 2. No se estableció ninguna ventaja de CellCept con respecto a la pérdida del injerto y muerte del paciente. Numéricamente, los pacientes tratados con CellCept 2 g/día y 3 g/día experimentaron un mejor resultado que los controles en los tres estudios; aquéllos a los que se administró CellCept 2 g/día lograron un mejor resultado que los que recibieron CellCept 3 g/día en dos de los tres estudios. Se encontró que los pacientes en todos los grupos de tratamiento que interrumpieron el tratamiento en forma prematura tuvieron malos resultados con respecto a la pérdida del injerto y muerte del paciente a 1 año.

Tabla 2. Estudios de trasplante renal. Incidencia acumulada combinada de pérdida de injerto y muerte del paciente a los 12 meses.

Estudio	CellCept 2 g/día	CellCept 3 g/día	Control (Azatioprina o Placebo)
USA	8,5%	11,5%	12,2%
Europa / Canadá / Australia	11,7%	11,0%	13,6%
Europa	8,5%	10,0%	11,5%

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV

4

4047



Niños y adolescentes (3 meses a 18 años de edad):

Un ensayo abierto de seguridad, farmacocinética y eficacia de CellCept en polvo para suspensión oral en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la prevención del rechazo del aloinjerto renal se realizó en 100 pacientes pediátricos (de 3 meses a 18 años) en Centros de los EE.UU. (9), Europa (5) y Australia (1). CellCept se dosificó a 600 mg/m² dos veces por día (hasta 1 g dos veces por día) en todos los grupos de edad.

La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes que experimentó un episodio de rechazo agudo en los primeros 6 meses después del trasplante. La tasa de rechazo comprobado por biopsia fue similar en todos los grupos de edad (de 3 meses a <6 años, 6 años a <12 años, 12 años a 18 años). La tasa de rechazo confirmado por biopsia en general a los 6 meses fue comparable a los adultos. La incidencia combinada de pérdida del injerto (5%) y muerte del paciente (2%) a los 12 meses después del trasplante fue semejante a la observada en pacientes adultos con trasplante renal.

Trasplante cardiaco

Un estudio doble-ciego, de grupos paralelos comparativo aleatorizado, multicéntrico se realizó en los receptores de trasplantes cardíacos primarios. El número total de pacientes incluidos fue de 650; 72 no recibieron el medicamento del estudio y 578 fueron tratados con él. Se administró CellCept 1,5 g dos veces por día (n = 289) o azatioprina 1,5 a 3 mg / kg / día (n = 289), en combinación con ciclosporina y corticosteroides como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Las dos variables de eficacia primaria fueron: (1) la proporción de pacientes que, después del trasplante, tenían al menos un rechazo comprobado por biopsia endomiocárdica con compromiso hemodinámico, o que fueron retrasplantados o murieron, dentro de los primeros 6 meses, y (2) la proporción de los pacientes que fallecieron o fueron trasplantados durante los primeros 12 meses después del trasplante. Los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de tiempo fueron seguidos por la aparición de rechazo de aloinjertos durante 6 meses y por muerte durante 1 año.

1. **Rechazo:** No se estableció ninguna diferencia entre CellCept y azatioprina (AZA) con respecto al rechazo comprobado por biopsia con compromiso hemodinámico, tal como se presenta en Tabla 3.

Tabla 3. Rechazo a los 6 meses.

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Rechazo comprobado por biopsia con compromiso hemodinámico *	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Ocurrió compromiso hemodinámico si se cumplían alguno de los siguientes criterios: presión capilar pulmonar ≥ 20 mm o un aumento del 25%; índice cardíaco $< 2,0$ l/min/m² o una disminución del 25%; fracción de eyección $\leq 30\%$; arteria pulmonar saturación de oxígeno $\leq 60\%$ o una reducción del 25%; presencia de nuevo galope S₃; fracción de acortamiento de $\leq 20\%$ o una disminución del 25%; se requiere soporte inotrópico para manejar la condición clínica.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



2. *Sobrevida*: En los pacientes incorporados, no se registraron diferencias estadísticamente significativas para la muerte y el trasplante entre los asignados al azar a MMF y a AZA. En aquéllos que recibieron el medicamento del estudio, el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% de la diferencia de la muerte y trasplante fue de 0,9 a 1 año, lo que indica que el MMF fue superior a AZA en estos pacientes, tal como se presenta en Tabla 4.

Tabla 4. Muerte o trasplante a 1 año.

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

Trasplante hepático

Un estudio doble-ciego, de grupos paralelos comparativo aleatorizado, multicéntrico en pacientes trasplantados hepáticos primarios se llevó a cabo en 16 Centros en los Estados Unidos, 2 en Canadá, 4 en Europa y 1 en Australia. El número total de pacientes incorporados fue 565 y 564 fueron tratados con el medicamento del estudio. Los pacientes o bien recibieron CellCept 1 g dos veces por día por vía intravenosa durante un máximo de 14 días, seguido de CellCept 1,5 g dos veces por vía oral o bien azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía intravenosa seguido de azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía oral, en combinación con ciclosporina y corticosteroides como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Las dos variables principales fueron: (1) la proporción de pacientes que experimentaron, en los primeros 6 meses postrasplante, uno o más episodios de rechazo comprobados por biopsia y tratados o muerte / trasplante, y (2) la proporción de pacientes que sufrieron pérdida del injerto (muerte / trasplante) durante los primeros 12 meses postrasplante. Los pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente fueron seguidos por ocurrencia de rechazo del aloinjerto y por pérdida del injerto (muerte / trasplante) durante 1 año.

Resultados: En los análisis primarios (intento de tratamiento) CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina fue superior a la azatioprina para la prevención del rechazo agudo ($p = 0,025$) y equivalente a la azatioprina para la sobrevida.

Tabla 5. Rechazo a los 6 meses / Muerte o trasplante a 1 año.

	AZA N = 287	CellCept N = 278
Rechazo comprobado por biopsia y tratado a los 6 meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Muerte o trasplante al año	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

NS7

4047



Tratamiento del rechazo de órganos refractario

Se realizó un estudio comparativo aleatorizado abierto de MMF 3 g por día contra los corticosteroides por vía intravenosa en 150 receptores de trasplante renal con rechazo celular refractario agudo de aloinjertos. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que seguían con vida con un injerto funcional a los 6 meses después del ingreso al estudio.

Resultados: La incidencia de pérdida del injerto en el grupo control fue inesperadamente baja y el análisis primario, basado en la prueba de razón de probabilidad secuencial mostró una tendencia hacia una mejor sobrevida del injerto en el grupo MMF ($p = 0,081$). Un análisis secundario, utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel (no ajustado para el monitoreo secuencial) sugirió una reducción del 45% en la incidencia de pérdida del injerto o de muerte a los 6 meses después de la entrada en el estudio en el grupo de MMF ($p = 0,062$).

Tabla 6. Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses

	Esteroides IV N = 73	CellCept N = 77
Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el micofenolato mofetil se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de CellCept se correlaciona con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil por vía oral, determinada mediante el ABC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetil intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato mofetil administrado en dosis de 1,5 g, dos veces por día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{\text{máx}}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetil no es detectable sistémicamente en el plasma después de su administración oral.

Equivalencia de formas farmacéuticas orales

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formas farmacéuticas orales de CellCept. Dos comprimidos de 500 mg han demostrado ser bioequivalentes a cuatro cápsulas de 250 mg. Del mismo modo, 1g/5 ml de CellCept polvo reconstituido para suspensión oral es bioequivalente a cuatro cápsulas de 250 mg (véase *Posología y formas de administración*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 43.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces por día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

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

Biotransformación

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

Eliminación

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Después de la administración por vía oral de micofenolato mofetil radiomarcado, la recuperación de la dosis es completa. Un 93 % se recupera en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

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

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores vinculados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen valores medios del ABC del MPA aproximadamente un 30 % más bajos y una $C_{máx}$ alrededor de un 40 % menor que en el período postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

NSV

4047



Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes entre 2 y 18 años)

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 55 pacientes pediátricos con trasplante renal (de entre 1 a 18 años de edad) tratados 2 veces por día con 600 mg/m² de micofenolato mofetil administrados por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept 2 veces por día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada (≥ de 65 años)

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de CellCept en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo con dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 mL·min⁻¹·1,73 m⁻²), el valor medio del ABC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75% superior que para individuos sanos normales o en aquéllos con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del ABC del MPAG después de una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3 - 6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetil en insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con esta patología.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del ABC₍₀₋₁₂₎ del MPA fue comparable al observado en aquéllos sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del ABC (0 - 12) del MPAG fue 2 - 3 veces superior al de los trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de CellCept.

Pacientes con insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la afección concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio del compromiso biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

NSV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio alterada por la coadministración con CellCept (véase *Interacciones*). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban en forma simultánea CellCept (1 g, dos veces por día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se modificaron significativamente.

Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato mofetil no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2-3 veces la exposición sistémica (ABC o $C_{m\acute{a}x}$) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (ABC o $C_{m\acute{a}x}$) registrada en aquéllos sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayos *in vitro* de linfoma de ratón e *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetil tenía potencial para causar aberración cromosómica a niveles de dosis gravemente citotóxicos. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes (ensayo de mutación bacteriana, de conversión génica mitótica en levadura o de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino).

El micofenolato mofetil no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho con dosis orales de hasta $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$. La exposición sistémica a esta dosis representa 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquéllos con trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de $4,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquéllos con trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

10

ESV

4047



En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ (incluyendo anofthalmía, agnata, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de $90 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ (incluyendo anormalidades cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquéllos con trasplante cardíaco (véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetil en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se notaron reacciones gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, con la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se registraron síntomas gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetil parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (véase *Reacciones adversas*).

Posología y formas de administración

El tratamiento con CellCept debe ser iniciado y proseguido por médicos especialistas experimentados en trasplantes.

Empleo en trasplante renal

Pacientes adultos

El inicio de la administración de CellCept por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces por día (dosis diaria total = 2 g, administrada en infusión). Aunque se utilizó una dosis de 1,5 g administrada dos veces al día (dosis diaria de 3 g) en los ensayos clínicos y ha demostrado ser segura y eficaz, no podría establecerse una ventaja de eficacia en pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de CellCept mostraron un mejor perfil de seguridad global en comparación con los que fueron tratados con 3 g/día de CellCept.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

La dosis recomendada de micofenolato mofetil es de 600 mg/m², administrada 2 veces por día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas de CellCept deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de 750 mg, 2 veces por día de CellCept cápsulas (dosis diaria total = 1,5 g). Aquéllos con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1 g, 2 veces por día de CellCept comprimidos (dosis diaria total = 2 g). Los comprimidos de CellCept deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir una dosis de 1 g dos veces por día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (véase *Reacciones adversas*), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones temporales de dosis o interrupción del tratamiento; se deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes, incluyendo la gravedad del evento.

Niños menores de 2 años

Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se aconseja su uso en este grupo de edad.

Empleo en trasplante cardíaco

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Empleo en trasplante hepático

Pacientes adultos

Se debe administrar CellCept IV durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con CellCept oral, tan pronto como éste sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces por día (dosis diaria total = 3 g).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

ESV

4047



Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Empleo en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces por día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces por día en los trasplantes cardíaco y hepático (ver *Precauciones y advertencias*).

Empleo en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces por día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en aquéllos con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática grave

No es necesario ajustar la dosis en pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, patología sobre la cual no existen datos en pacientes con trasplante cardíaco.

Tratamiento durante episodios de rechazo

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetil. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con CellCept. No hay fundamentos para ajustar la dosis de CellCept después del rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Contraindicaciones

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (véase *Reacciones adversas*). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetil o al ácido micofenólico.

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su potencial mutagénico y teratogénico (véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

13

ESV

CellCept está contraindicado en mujeres en período de lactancia (véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

No se debe comenzar el tratamiento con CellCept en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para evitar el uso accidental en el embarazo. (véase *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

CellCept está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Para información sobre su uso durante el embarazo, así como las medidas contraceptivas a adoptar, véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*.

Precauciones y advertencias

Neoplasmas

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

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (véase *Reacciones adversas*). Tales infecciones pueden consistir en una reactivación vírica latente, por ejemplo reactivación de hepatitis B o C, o pueden ser causadas por poliomavirus (nefropatía asociada con el virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada con el virus JC). Se reportaron casos de hepatitis debidos a reactivación de hepatitis B o C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que puede dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente. Los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados con el virus JC, a veces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con CellCept. Los casos reportados generalmente tenían factores de riesgo para LMP, incluyendo terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En los inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que informan síntomas neurológicos. La consulta con un neurólogo debe considerarse como clínicamente indicada.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESN
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

14
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Se ha observado nefropatía asociada con el virus BK durante el uso de CellCept en pacientes post trasplante renal. Esta infección puede relacionarse con resultados graves, en ocasiones lleva a la pérdida del injerto renal. La monitorización del paciente puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de nefropatía asociada con el virus BK. Se debe considerar la reducción de la inmunosupresión para los pacientes que desarrollan evidencia de nefropatía vinculada con el virus BK.

En los pacientes que reciben CellCept en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogamaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de CellCept por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con CellCept, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogamaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

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

Sangre y sistema inmune

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con CellCept debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio CellCept, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con CellCept se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez por mes durante todo el resto del primer año. Se debería interrumpir la administración de CellCept o reducir la dosis junto con una monitorización cuidadosa del paciente si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3$ /microlitro).

En pacientes tratados con CellCept en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetil induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo la administración de CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (*véase Reacciones adversas*).

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

15

ESN

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (véase *Interacciones*). Se debe considerar la vacunación contra la gripe, en cuyo caso, el médico deberá tener en cuenta las directivas nacionales.

Gastrointestinal

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

CellCept es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), por lo que debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT), como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo la colestiramina, antibióticos), debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de CellCept (ver también *Interacciones*).

No se recomienda administrar CellCept al mismo tiempo que azatioprina, ya que ambos tienen el potencial de causar supresión de la médula ósea y tal administración concomitante no se ha estudiado.

No se ha establecido el balance riesgo-beneficio de micofenolato mofetil en combinación con tacrolimus o sirolimus (véase *Interacciones*).

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos, como ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes (ver *Reacciones adversas*).

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia (véase *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Debe evitarse la administración de dosis superiores a 1 g dos veces por día a pacientes con trasplante renal e insuficiencia renal crónica grave (*ver Propiedades farmacocinéticas y Pautas posológicas especiales*).

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes trasplantados con retraso en la función del injerto renal, pero los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente (*véase Propiedades farmacocinéticas y Pautas posológicas especiales*). No hay datos disponibles para aquéllos con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal grave.

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45-49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, CellCept está contraindicado en el embarazo, a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en *Fertilidad, embarazo y lactancia* (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con CellCept. 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 (véase Fertilidad, embarazo y lactancia)

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

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 en los que se ha realizado 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 CellCept.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con micofenolato o al menos durante las 6 semanas siguientes a su interrupción. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con micofenolato o durante los 90 días después de haberlo concluido.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

17

4047



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres:

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

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

Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpirlo. 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 en los que se ha realizado 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 CellCept.

Embarazo:

CellCept está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (*véase Contraindicaciones*). 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 (*véase Contraindicaciones*).

Antes del inicio del tratamiento, los pacientes femeninos y masculinos con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de las malformaciones congénitas y deben ser asesorados sobre la prevención del embarazo y la planificación.

Antes de comenzar la terapia con CellCept, las pacientes en edad fértil se deben realizar una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda tener dos sueros negativos o pruebas de embarazo en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI / ml; la segunda prueba debe ser realizada 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de comenzar la terapia con CellCept. 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 discutir con el paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de quedar embarazadas.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

18

ESN

4047



En etapa poscomercialización, se han notificado casos de malformaciones congénitas, incluyendo malformaciones múltiples, en hijos de pacientes tratadas durante el embarazo con CellCept en combinación con otros inmunosupresores,

Las siguientes malformaciones fueron informadas con mayor frecuencia:

- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas;
- Anomalías del oído (por ejemplo, de forma anormal o ausencia de oído externo / medio) y los ojos (por ejemplo, coloboma, microftalmia); atresia del conducto auditivo externo
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo, polidactilia, sindactilia, braquidactilia);
- Anomalías cardíacas como fibrilación ventricular y defectos septales; cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular.
- Malformaciones esofágicas (por ejemplo, atresia esofágica);
- Anomalías renales;
- Malformaciones del sistema nervioso (como espina bífida).
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesia del *septum pellucidum*;
- Agenesia de nervio olfatorio.

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

En la literatura médica, se han comunicado malformaciones en niños provenientes de embarazos expuestos a micofenolato mofetil en el 23% al 27% de los nacimientos vivos. En comparación, el riesgo de malformaciones se estima en aproximadamente 2% de los nacimientos vivos en la población global y en aproximadamente 4 a 5% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos de micofenolato mofetil.

Se comunicaron también casos de aborto espontáneo en pacientes expuestos a micofenolato mofetil, principalmente en el primer trimestre. En la literatura médica, el riesgo se ha informado en el 45 al 49% después de la exposición al micofenolato mofetil, en comparación con una tasa reportada entre el 12 y el 33% en los pacientes con trasplante de órganos sólidos tratados con otros inmunosupresores.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

Lactancia:

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetil se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se excreta en la leche humana. CellCept está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetil en niños lactantes (véase *Contraindicaciones*).

Uso pediátrico

Ver Posología y formas de administración y Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

NS3

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se asocia con micofenolato mofetil que cuando se administra como agente único. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG en torno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetil y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones

Se observó un descenso en la exposición del ácido micofenólico cuando son administrados con CellCept los antiácidos, tales como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol. No se registraron diferencias significativas al comparar las tasas de rechazo de trasplantes, o las tasas de pérdida del injerto, entre pacientes a los que se les administró CellCept con inhibidores de la bomba de protones frente a los que no recibieron dichos inhibidores. Estos datos avalan la extrapolación de estos hallazgos para todos los antiácidos porque cuando se coadministra CellCept con hidróxidos de magnesio y de aluminio, la disminución de la exposición es considerablemente menor que cuando se administra concomitantemente CellCept con inhibidores de la bomba de protones.

Colestiramina

Después de la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetil a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces por día, durante 4 días, se observó la disminución del ABC del MPA en un 40% (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Se deberá tener precaución cuando se administren en forma simultánea, debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

20
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetil. Sin embargo, si cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del ABC del MPA en torno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con CellCept y CsA, comparado con aquéllos que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de CellCept (*ver también Precauciones y advertencias*). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Telmisartán

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

Ganciclovir

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

Anticonceptivos orales

La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de CellCept (véase *Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

21

ESV

4047



Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la coadministración de CellCept y rifampicina originó una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (ABC_{0-12h}). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma simultánea.

Sevelamer

La administración concomitante de CellCept con sevelamer disminuyó la $C_{máx}$ del MPA y el ABC_{0-12h} en un 30 y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej.: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar CellCept por lo menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato sólo existen datos de CellCept con sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con CellCept y tacrolimus, el ABC y la $C_{máx}$ del MPA no se vieron afectados en forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Un hallazgo similar se observó en un estudio reciente en receptores de trasplante renal.

Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el ABC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces por día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en los trasplantados renales, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por CellCept (véase *Precauciones y advertencias*).

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.936.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

22

4047



Norfloxacin y metronidazol

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

Trimetoprima/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Otras interacciones

La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetil en monos eleva al triple el valor del ABC del MPAG. En consecuencia, otros fármacos con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos

Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones adversas

Estudios clínicos

Entre las siguientes reacciones adversas se incluyen las ocurridas durante los ensayos clínicos.

Las principales reacciones adversas, asociadas con la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección, por ejemplo, infecciones oportunistas. (véase *Precauciones y advertencias*).

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (véase *Precauciones y advertencias*). Aparecieron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían CellCept (2 g o 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se registraron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 %. Los datos de seguridad a tres años en trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas

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

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes entre 3 meses y 18 años)

En un ensayo clínico, que incluía a 100 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 18 años, tratados dos veces por día con 600 mg/m² de micofenolato mofetil administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de CellCept dos veces por día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento ocurrieron con una frecuencia $\geq 10\%$ en niños y fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Otras reacciones adversas

En la Tabla 7 se indican las reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en $\geq 1/10$ y en $1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

24

NSJ

4047



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

Tabla 7. Reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zóster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.996.780
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

25

ESV

6047



Tabla 7. Reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia

ESV

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andreea 26
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4047



Tabla 7. Reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides. (Continuación).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, de creatinina sérica, de lactato deshidrogenasa sérica, de urea sérica y de fosfatasa alcalina sérica; pérdida de peso

Nota: 501 (2 g diarios de CellCept), 289 (3 g diarios de CellCept) y 277 (2 g diarios de CellCept IV/3 g diarios de CellCept oral) pacientes fueron tratados en ensayos en Fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente.

En los tres ensayos controlados de prevención del rechazo del trasplante renal, los pacientes que recibieron 2 g diarios de CellCept mostraron un mejor perfil de seguridad global que aquéllos a los que se administró 3 g de CellCept.

Experiencia poscomercialización

Los siguientes efectos adversos incluyen los ocurridos durante la experiencia posterior a la comercialización.

Los tipos de reacciones adversas informadas después de la comercialización de CellCept, son similares a los observados en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen eventos adicionales, notificados poscomercialización, con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

Infecciones:

Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados con el virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) vinculados con virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept. Los casos reportados generalmente tenían factores de riesgo para PML, incluyendo terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

27

ESV

4047



Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (véase *Precauciones y advertencias*). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Sangre y sistema inmune:

Se han informado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) e hipogamaglobulinemia en pacientes tratados con CellCept en combinación con otros agentes inmunosupresores (véase *Precauciones y advertencias*). También se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estas modificaciones pueden mostrar una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunosuprimidos, como los tratados con CellCept.

Trastornos gastrointestinales

Hiperplasia gingival ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Hipersensibilidad

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

Trastornos congénitos

En etapa poscomercialización, se reportaron malformaciones congénitas, incluyendo malformaciones múltiples, en los hijos de pacientes expuestos a Cellcept, en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo (véase *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestos a micofenolato mofetil, principalmente en el primer trimestre (véase *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

28

ESV

4047



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CellCept al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetil en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización, en muchos de los cuales no se informaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis donde éstas se manifestaron, las mismas estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetil posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (véase *Precauciones y advertencias*). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (véase *Precauciones y advertencias*).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del medicamento (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100 /2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Cápsulas: Conservar a temperatura inferior a 30° C, en el envase original y protegido de la humedad.

Comprimidos recubiertos: Conservar a temperatura inferior a 30° C, en el envase original y protegido de la luz.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

