



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

4253

BUENOS AIRES, 20 ABR 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002167-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE S.A.Q.e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente, para el producto CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: VIALES CON POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN I.V. - MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.077.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 522 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP
ESV
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. 7.

DISPOSICIÓN Nº

4253

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 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 426 a 457, 458 a 489, 490 a 521, desglosándose de fojas 426 a 457; información para el paciente de fojas 393 a 403, 404 a 414, 415 a 425, desglosándose de fojas 393 a 403, para la Especialidad Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: VIALES CON POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN I.V., MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg, propiedad de la firma ROCHE S.A.Q.e I., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.077 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

SE ESN



"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°

4253

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° 1-0047-0000-002167-16-4

DISPOSICIÓN N°

mel-ji

4253

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

ESV
28

4253



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE 20 ABR 2016
CellCept®
500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v.
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 o enfermero.
- 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

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
7. Reconstitución del medicamento

1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El nombre completo del medicamento es CellCept 500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v.

- 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 o hígado.

CellCept debe emplearse junto con otros medicamentos:

- ciclosporina
- corticosteroides

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.: 18.139.087
FARMACÉUTICA

NSJ

6253



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 el material 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:

- Es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetil, al ácido micofenólico, polisorbato 80 o a cualquiera de los demás componentes de CellCept (incluidos en la sección 6).
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción, ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada
- Si no está utilizando anticonceptivos eficaces (*ver Embarazo, fertilidad y lactancia*)
- Si está en período de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado anteriormente. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de recibir CellCept.

Tenga especial cuidado con CellCept

Consulte con su médico inmediatamente antes de tomar CellCept si:

- tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- le aparecen moretones o hemorragias en forma inesperada.
- tiene o ha tenido algún problema de sistema digestivo como úlcera de estómago.
- tiene previsto quedarse embarazada o ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

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

ESV
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

Efecto de la luz solar

CellCept reduce las defensas de su cuerpo. Por este motivo, hay 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 o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Esto incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales, dado que CellCept puede afectar la forma en la que otros medicamentos funcionan. También estos pueden alterar el funcionamiento de CellCept.

En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con CellCept:

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

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.: 16.139.067
 APODERADA

NS3

- 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 o farmacéutico, quienes le aconsejarán 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.

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 períodos 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)

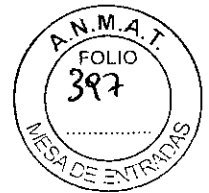
ESV

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

4 2 5 3



- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesis uterina
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación

Anticoncepción en hombres que toman CellCept

Debe utilizar siempre preservativos durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar 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.

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 pueden considerar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

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

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.: 13.139.067
APODERADA

4 2 5 3



Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON CELLCEPT

CellCept normalmente se administra por un médico o enfermero en un hospital. Se administra como infusión intravenosa por goteo.

Cantidad que tiene que recibir

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

CellCept 500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v.

• Trasplante de riñón

Adultos

- La primera dosis se debe administrar en las 24 horas siguientes a la operación de trasplante.
- La dosis diaria es de 2 g administrada en 2 tomas separadas.
- Se administrará 1 g por la mañana y 1 g por la noche.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

- La primera dosis debe administrarse tan pronto como sea posible tras la operación de trasplante
- Se le administrará el medicamento durante al menos 4 días.
- La dosis diaria recomendada es de 2 g administrada en 2 tomas separadas.
- Se administrará 1 g por la mañana y 1 g por la noche.
- Cuando pueda tragar, recibirá el medicamento por vía oral.

• Trasplante de hígado

Adultos

- La primera dosis debe administrarse tan pronto como sea posible tras la operación de trasplante
- Se le administrará el medicamento durante al menos 4 días.
- La dosis diaria recomendada es de 2 g administrada en 2 tomas separadas.
- Se administrará 1 g por la mañana y 1 g por la noche.
- Cuando pueda tragar, recibirá el medicamento por vía oral.

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

6

NSA

4 2 5 3



Reconstitución del medicamento

El medicamento está en forma de polvo. Éste necesita mezclarse con glucosa antes de ser administrado. Su médico o enfermero reconstituirá el producto y se lo administrará. Ellos seguirán las instrucciones incluidas en la sección 7 "Reconstitución del medicamento".

Si toma más CellCept del que debiera

Si cree que ha recibido demasiado medicamento, consulte con su médico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar CellCept

Si se olvida administrarle una dosis del medicamento, se le administrará tan pronto como sea posible. Su tratamiento continuará después a las horas habituales.

Si interrumpe el tratamiento con CellCept

No deje de usar CellCept, a no ser que se lo indique su médico. Si interrumpe el tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo al órgano trasplantado. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

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 o enfermero inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- si tiene síntoma 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 que esté 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 sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

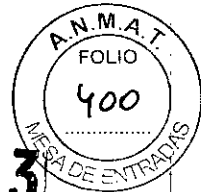
- el número de células sanguíneas
- los niveles en sangre de sustancias como azúcar, grasa o colesterol.

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
APODERADA

ESV



4 2 5 3

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 infecciones de lo habitual. En éstas se incluyen aquéllas 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 toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de los tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfáticos y 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, pérdida del pelo, erupción cutánea, picazón, 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.

***Problemas del sistema digestivo y la boca* como:**

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

***Problemas del sistema nervioso* como:**

- Sensación de somnolencia o entumecimiento, insomnio.
- Temblor, espasmos musculares, convulsiones, parestesia.
- Sensación de depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.039.067
APODERADA

8

ESV



4 253

Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos como:

- Cambios en la presión arterial, coágulos de sangre, latido anormal del corazón, taquicardia.
- Dolor, enrojecimiento e hinchazón de los vasos sanguíneos en el lugar de la infusión.
- 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.

Otros problemas como:

- Pérdida de peso, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, moretones, sepsis, candidiasis, infección, candidiasis vaginal, acidosis, hiperpotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, anorexia.
- 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.

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).

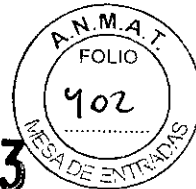
En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

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.: 18.139.067
APODERADA

9



4 2 5 3

5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en vial después de "VEN".
- *Viales con polvo para solución para infusión i.v.:* no conservar a temperatura superior a 30°C.
- *Solución reconstituida y solución diluida:* conservar entre 15°C y 30°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetil.
- Los demás componentes son: polisorbato 80, ácido cítrico, ácido clorhídrico y cloruro sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

- CellCept se presenta en viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con tapa *flip-off* de plástico de fácil apertura.
- Está disponible en envases de 4 viales.

7. RECONSTITUCIÓN DEL MEDICAMENTO

Forma de uso y vía de administración

CellCept 500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v. no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

El contenido de cada vial de CellCept 500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v. se debe reconstituir con 14 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5%. Es necesaria una dilución posterior con solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% para alcanzar la concentración final de 6 mg/ml. Esto significa que para preparar una dosis de 1 g de micofenolato mofetil, el contenido de 2 viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) se debe diluir posteriormente en 140 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5%. Si la solución de infusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, ésta debe iniciarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento.

Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no le entre en los ojos.

- Si esto ocurre, enjuague los ojos con agua corriente.

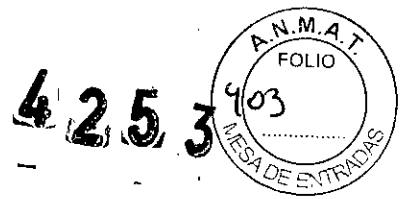
Tenga cuidado para que el medicamento reconstituido no entre en contacto con su piel.

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

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

ANDREA R. MARGARIDE 10
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APODERADA



CellCept 500 mg Viales con polvo para solución para infusión i.v. se debe administrar como infusión intravenosa (IV). La velocidad de infusión se debe controlar para cubrir un período de 2 horas de administración.

La solución intravenosa de CellCept nunca se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida o en bolo.

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 Ltd.
Basilea, Suiza


Por: Parke-Davis
Rochester, Michigan, EE.UU.

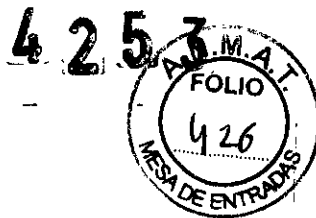
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.396.789
DIRECTOR TÉCNICO

 11
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

CellCept®
Micofenolato mofetil
Roche

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Inmunosupresor, inhibidor de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa

Viales con polvo para solución para infusión i.v.

Composición

Cada vial contiene como principio activo micofenolato mofetil 500,00 mg, en un excipiente compuesto por polisorbato 80: 25,00 mg, ácido cítrico 5,00 mg y cloruro sódico c.s.p. pH = 3,4.
CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. se presenta en forma de liofilizado estéril, de color blanco o blanquecino, para infusión. Tras la reconstitución con solución glucosada al 5%, la solución de micofenolato mofetil tiene un color ligeramente amarillento.

Indicaciones

CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. está indicado como profilaxis del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante renal o hepático. La administración i.v. de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* constituye una vía alternativa a los comprimidos y cápsulas, recomendable para los pacientes que no pueden tomar oralmente este preparado. *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

Características farmacológicas.- Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetil es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), y, por tanto, inhibe la síntesis *de novo* de los nucleótidos de la guanósina, sin incorporación al ADN.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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 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).

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.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

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

2
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

425



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 antitumoral / 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 aquellos 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 antitumoral / MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides

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

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

ESN

3

4253



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

Estudio Europa *	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 y 3 g/día experimentaron un mejor resultado que los controles en los tres estudios; los que recibieron CellCept 2 g/día lograron un mejor resultado que aquellos a los que se administró 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%

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.

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

4

F5V



4253

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 fallecieron, dentro de los primeros 6 meses, y (2) la proporción de los pacientes que murieron 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 ≤30%; arteria pulmonar saturación de oxígeno ≤60% o una disminución del 25%; presencia de nuevo galope S₃; fracción de acortamiento de ≤20% o una reducción del 25%; se requiere soporte inotrópico para manejar la condición clínica.

- 2. *Sobrevida*: En los pacientes incorporados, no se registraron diferencias estadísticamente significativas para la muerte y el retrasplante entre los asignados al azar a MMF y a AZA. En aquellos que recibieron el medicamento del estudio, el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% de la diferencia de la muerte y retrasplante 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.

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.: 18.138.067
APODERADA

4 253

**Tabla 4.** Muerte o retrasplante en 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Muerte o retrasplante	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 recibieron el medicamento del estudio. Los pacientes o bien fueron tratados con 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 / retrasplante, y (2) la proporción de pacientes que sufrieron pérdida del injerto (muerte / retrasplante) 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 / retrasplante) durante 1 año.

Resultados: En los análisis primarios (intención de tratar) 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 retrasplante 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 retrasplante al año	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

6

ESV

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.189
DIRECTOR TÉCNICO

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

4253



Tratamiento del rechazo de órganos refractario

Se realizó un estudio comparativo aleatorizado abierto de MMF 3g 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 supervivencia 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

Equivalencia de formas de dosificación oral

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formas de dosificación oral 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*).

Distribución

Tras su administración i.v., el micofenolato mofetil se metaboliza rápida y completamente a MPA, su metabolito activo. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil oral, basada en el ABC del MPA, es del 94% con respecto al micofenolato mofetil intravenoso. El fármaco original, micofenolato mofetil, es detectable sistemáticamente durante la infusión intravenosa; sin embargo, después de la administración oral está por debajo del límite de cuantificación (0,4 µg/mL). El MPA, en concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.325.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

FSV

7

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su potencial mutagénico y teratogénico (véase *Precauciones y advertencias; 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 prevenir el uso accidental en el embarazo. (véase *Precauciones y advertencias; Embarazo y lactancia*)

CellCept está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver *Embarazo y lactancia*).

CellCept está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (véase *Precauciones y advertencias; Embarazo y lactancia*). Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver *Embarazo y lactancia*.

Precauciones y advertencias

Neoplasmas

Al igual que en el tratamiento inmunosupresor con asociaciones medicamentosas, los pacientes que reciben *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* como parte de un régimen inmunosupresor corren un mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades malignas, en especial de la piel. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.


Como en todos los pacientes con un riesgo elevado de cáncer cutáneo, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un 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 (ver *Reacciones adversas*). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliovirus (nefropatía asociada con el virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada con el virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que 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.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

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


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

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.

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 (*ver Reacciones adversas*). Se recomienda que se monitoree a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

A los pacientes medicados con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* se los debe mantener bajo vigilancia, para poder detectar una posible neutropenia. Su desarrollo puede estar relacionado con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.*, otras medicaciones simultáneas, infecciones víricas o alguna combinación de estos factores.

Sangre y sistema inmunológico


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 contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión es también desconocida. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con 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 (*ver Reacciones adversas*). En los pacientes con trasplante, sin embargo, una inmunosupresión reducida puede colocar el injerto en riesgo.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

14

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

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.

En los pacientes tratados con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año.

En particular, los pacientes que reciben CellCept deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con CellCept, medicaciones concomitantes, infección viral o alguna combinación de estas causas (*ver Pautas posológicas especiales*). Si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), debe interrumpirse la administración de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* o finalizar el tratamiento y observar estrechamente a los pacientes.

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 (*ver Interacciones*). Se debe considerar la vacunación contra la gripe, en cuyo caso, el médico deberá tener en cuenta las directivas nacionales.

Gastrointestinal

El tratamiento con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* se ha asociado con un aumento de la incidencia de reacciones adversas del aparato digestivo, incluidos algunos casos aislados de úlcera, hemorragia y perforación gastrointestinal. Su administración debe realizarse 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. Teniendo en cuenta la reducción significativa de ABC del MPA que produce la colestiramina, la administración concomitante de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* y fármacos que interfieran en la recirculación enterohepática exige precaución, dada la posibilidad de que disminuya los niveles plasmáticos y la eficacia de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.*

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



Se recomienda no administrar a la vez *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* y azatioprina, ya que ambos tienen el potencial de causar supresión de la médula ósea y su uso concomitante no ha sido estudiado.

Con la administración i.v. de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* cabe anticipar cierto grado de recirculación enterohepática.

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetil en combinación con tacrolimus o sirolimus (*ver también 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 Precauciones y advertencias y Embarazo y Lactancia*).


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 aquellos 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 *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 consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

ESV
Revisión Enero 2016: ORIGINAL


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


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

4 2 5



Anticoncepción (véase Precauciones y advertencias; 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 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 siguientes a su suspensión.

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.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV
LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.396.780
DIRECTOR TÉCNICO

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



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.

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.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

18

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



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 mostrado toxicidad reproductiva (*ver Datos preclínicos sobre seguridad*).

Lactancia:

Los estudios realizados en ratas han demostrado que el micofenolato mofetil se excreta con la leche. No se sabe si este fármaco pasa también a 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 (*ver Contraindicaciones*).

Uso pediátrico

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

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.

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas tras la administración de micofenolato mofetil con aciclovir que cuando se administra aciclovir solo.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

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

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

Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos, o sus profármacos, por ejemplo valaciclovir, compitan en la secreción tubular y, como consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambos.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (PPIs)

Se ha observado una disminución de la exposición al ácido micofenólico (MPA) cuando se administraron antiácidos, como los hidróxidos de magnesio y aluminio, y PPIs, incluyendo lansoprazol y pantoprazol junto con CellCept. Cuando se compararon las tasas de pérdida del injerto entre pacientes tratados con CellCept y PPIs vs. pacientes tratados con CellCept sin PPIs, no se notaron diferencias significativas. Estos datos dieron soporte a la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos, ya que la reducción de la exposición cuando CellCept fue coadministrado con hidróxidos de magnesio y aluminio fue considerablemente más baja que cuando CellCept fue coadministrado con PPIs.

Colestiramina

Tras la administración oral 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, disminuyó en un 40% el ABC del MPA. Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente 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.

Ciclosporina A

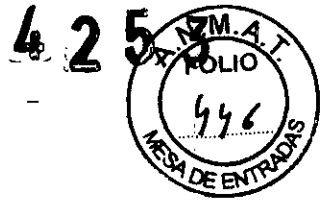
La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimentó variaciones tras la administración de micofenolato mofetil.

Sin embargo, si cesa la administración concomitante con 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 aquellos que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de CellCept (véase 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.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13336789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de CellCept (*ver 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.

Telmisartán

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

Anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en grado clínicamente relevante con la coadministración de CellCept (*ver además Propiedades farmacocinéticas*).

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 en forma concomitante.


Sevelamer

La administración concomitante de CellCept con sevelamer disminuyó la $C_{máx}$ del MPA y del ABC_{0-12} en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej.: rechazo del injerto).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV


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

425



Sin embargo, se recomendó administrar CellCept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato 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 $C_{\text{máx}}$ 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 al 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 (*ver además Precauciones y advertencias*).

Los antibióticos que eliminen la bacteria productora de β -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, las clases antibióticas aminoglucósido, cefalosporina, fluoroquinolona y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG/MPA, lo que conduce a la reducción de la exposición sistémica de MPA (*véase Precauciones y advertencias; Interacciones*).

Se encuentra disponible información relacionada con los siguientes anticuerpos:

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 inicio 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 realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto período tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacina y metronidazol

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV
LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

22

4253



Trimetoprima/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Otras interacciones

Tras la administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetil en el mono, se triplica el valor de 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 de MPAG o del otro fármaco sujeto 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. *Ver también Precauciones y advertencias.*

Reacciones adversas

Estudios clínicos

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (*ver Precauciones y advertencias*).

El perfil de reacciones adversas, asociado con la administración de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.*, ha mostrado ser similar al observado tras la administración oral.

El perfil de seguridad de CellCept en pacientes tratados por rechazo refractario del trasplante renal fue similar al observado en tres ensayos controlados para la prevención del injerto renal a dosis de 3 g por día. Predominaron eventos adversos como diarrea y leucopenia, seguido por anemia, náuseas, dolor abdominal, sepsis y vómitos, y dispepsia, los cuales fueron reportados en mayor frecuencia por pacientes que recibían CellCept en comparación con aquellos a los que se administró corticosteroides intravenosos.

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 (*ver Precauciones y advertencias*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

23

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.398.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

ESN



4253

Se desarrollaron 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 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. 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 pacientes con 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 (ver *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)

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con la droga en los ensayos clínicos sobre 100 pacientes pediátricos de entre 3 meses y 18 años de edad a los que se administró 600 mg/m² de micofenolato mofetil oral dos veces por día, fueron generalmente similares a aquellas observadas en pacientes adultos a los cuales se le administró 1 g CellCept dos veces por día.

Sin embargo, los siguientes eventos adversos vinculados con el tratamiento ocurrieron con una frecuencia ≥ 10 % en niños y fue más frecuente en la población pediátrica, particularmente en niños menores de los 6 años de edad, cuando la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue comparada con los adultos: diarrea, leucopenia, sepsis, infección, anemia.

Pacientes ancianos (≥ 65 años)

Los pacientes ancianos (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los 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.

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.: 18.139.067
APODERADA

24

ESV

253



Otras reacciones adversas

Los siguientes datos se refieren a la experiencia en seguridad de CellCept oral en pacientes sometidos a trasplante renal. Los datos correspondientes a los pacientes sometidos a trasplante hepático se han obtenido tras la administración intravenosa de CellCept hasta un máximo de 14 días, seguida de administración oral. En la Tabla 7 se indican las reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en $\geq 1/10$ y en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g) y hepático.

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, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se utiliza en asociación con ciclosporina y corticosteroides

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simple, 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, anorexia

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

ESN


625



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

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Depresión, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, dolor de cabeza, parestesia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión
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
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia

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

ESV

425



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

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
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 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 aquellos a los que se administró 3 g de CellCept.

Las reacciones adversas atribuibles a la infusión venosa periférica fueron flebitis y trombosis, los cuales se observaron en el 4% de los pacientes tratados con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.*

Experiencia postcomercialización

Los tipos de reacciones adversas al fármaco, notificadas tras la comercialización de CellCept, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen reacciones adversas adicionales, informadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

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.

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

27

ESV

Infecciones:

Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados con el virus BK. Esta infección puede relacionarse con resultados graves, llevando en ocasiones a la pérdida del injerto renal. Se han reportado casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) vinculadas con el virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept. Los casos informados generalmente tenían factores de riesgo para PML, incluyendo terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune.

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 (*ver 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.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) e hipogamaglobulinemia en pacientes tratados con CellCept en combinación con otros agentes inmunosupresores (*ver Precauciones y advertencias*).

En pacientes tratados con CellCept 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 inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

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 Precauciones y advertencias; Embarazo y lactancia*).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Se han informado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestos a micofenolato mofetil, principalmente en el primer trimestre (*véase Precauciones y advertencias; Embarazo y lactancia*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.333.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

4 2 5 3



Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con CellCept en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

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).

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 estos casos, no se informaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis donde estas 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 (*ver Precauciones y advertencias*). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (*ver Precauciones y advertencias*).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 mg / ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. El MPA puede extraerse mediante un aumento de la excreción del fármaco, utilizando secuestradores de los ácidos biliares, como la colestiramina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 654-6648 - 658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100 /2200 Interno 6217.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

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

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

29

NS7



Observaciones especiales

Preparación de la solución para infusión (6 mg/ml)

CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. debe prepararse en dos pasos: el primer lugar reconstituir con una solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % y el segundo lugar diluir con una solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 %. A continuación se da una descripción detallada de la preparación:

Paso 1

- Se reconstituye el contenido de cada vial inyectando 14 ml de solución glucosada al 5%. Dos viales de inyección i.v. de CellCept se utilizan para la preparación de cada dosis de 1 g, se necesitan tres viales para cada dosis 1,5 g.
- Se agita suavemente el vial para disolver el medicamento.
- Se efectúa un control visual de la solución resultante, ligeramente amarilla, para determinar si presenta partículas en suspensión o decoloración. Si éstas se detectan, debe desecharse el vial.

Paso 2

- Se subdiluye el contenido de los dos viales reconstituidos con 140 ml de solución glucosada al 5% hasta un volumen total de 168 ml y un concentración final de 6 mg de micofenolato mofetil por ml.
- Se efectúa un control visual de la solución para determinar si presenta partículas en suspensión o decoloración. Si éstas se detectan, debe desecharse la solución.

Solución reconstituida y solución para infusión: Si la solución para infusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, ésta debe iniciarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y la dilución del medicamento. Mantener las soluciones entre 15 y 30°C.

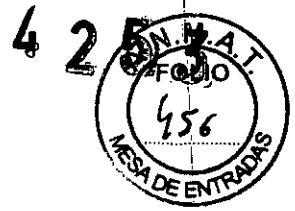
Dado que el micofenolato mofetil ha sido teratógeno, ha de evitarse el contacto directo de las soluciones preparadas de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

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
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336/789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Incompatibilidades

CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. es incompatible con otras soluciones para infusión intravenosa, excepto con solución glucosada.

CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. no debe mezclarse o administrarse por el mismo catéter de infusión junto con otros medicamentos o asociaciones medicamentosas i.v.

Conservación

El polvo para infusión de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* debe conservarse a temperatura inferior a 30° C y utilizarse antes de la fecha de vencimiento, indicada en el envase.

La solución reconstituida y la solución para infusión de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* deben conservarse a 15-30° C. Si la solución para infusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, ésta debe iniciarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y la dilución del medicamento.

Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con tapa *flip-off* de plástico de fácil apertura. *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* está disponible en envases de 4 viales.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Viales de 500 mg

Envase con 4

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.077

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

NSJ

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

31

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

4 2 5 3



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

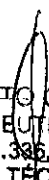
Por: Parke-Davis
Rochester, Michigan, EE.UU.

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

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

ESV


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

 32
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA