



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº = **10635**

BUENOS AIRES, **09 DIC. 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010254-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS 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 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, 2349/97 y circular Nº 004/13.

Que a fojas 263 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

NSV

1
LV



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

DISPOSICIÓN Nº **10635**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

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 32 a 55, 56 a 79, 80 a 103, información para el paciente de fojas 104 a 111, 112 a 119, 120 a 127; desglosando de fojas 32 a 55, 104 a 111, para la Especialidad Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL forma farmacéutica concentración: VIALES CON POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN I.V. - MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg, propiedad de la firma PRODUCTOS 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

ESV

LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **10635**

disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010254-15-1

DISPOSICIÓN Nº **10635**

mb

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1362/2015
A.N.M.A.T.

103

09 DIC. 2015

0635



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

CellCept®
Micofenolato Mofetil
Roche

Expendio bajo receta
Industria Norteamericana

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-morfolinoetilico 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 guanosina, sin incorporación al ADN. El mecanismo por el cual el MPA inhibe la actividad enzimática de IMPDH parece estar relacionado con la capacidad del MPA de mimetizar estructuralmente tanto al cofactor dinucleótido nicotinamida adenina como la molécula de agua catalítica. Esto previene la oxidación del IMP a xantosa-5'-monofosfato, que es el paso comprometido en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina. El MPA tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

Estudios clínicos de eficacia

Revisión Agosto 2015 Original.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
APODERADA

ESV

10635



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.

La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentó el fracaso del tratamiento en los primeros 6 meses después del trasplante (definido como el rechazo agudo confirmado por biopsia en el tratamiento o la ocurrencia de muerte, pérdida del injerto o la terminación temprana del estudio por cualquier razón sin rechazo por biopsia previa). CellCept se estudió en los siguientes tres regímenes terapéuticos: (1) inducción con globulina antitimocítica / MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides, (2) MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides, y (3) MMF o placebo / ciclosporina / corticosteroides.

CellCept, en combinación con corticosteroides y ciclosporina redujo (estadísticamente significativo a nivel < 0.05) la incidencia de fracaso del tratamiento dentro de los primeros 6 meses después del trasplante. La Tabla 1 resume los resultados de estos estudios. Los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de tiempo fueron seguidos por ocurrencia de muerte o pérdida del injerto, y la incidencia acumulada de pérdida del injerto y deceso del paciente se resumen por separado. En 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.

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

2

ESV

10895



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

Estudio USA* (N=499 pacientes)	CellCept 2 g/día (n=167 pacientes)	CellCept 3 g/día (n=166 pacientes)	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día (n=166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	31.1%	31.3%	47.6%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo **	9.6%	12.7%	6.0%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	19.8%	17.5%	38.0%

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

Estudio Europa / Canadá / Australia* (N=503 pacientes)	CellCept 2 g/día (n=173 pacientes)	CellCept 3 g/día (n=164 pacientes)	Azatioprina 100 to 150 mg/día (n=166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	38.2%	34.8%	50.0%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo **	13.9%	15.2%	10.2%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	19.7%	15.9%	35.5%

* MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides

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

* MMF o azatioprina / ciclosporina / corticosteroides

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

La incidencia acumulada de pérdida del injerto y muerte del paciente a los 12 meses se presentan en Tabla 2. No se estableció ninguna ventaja de CellCept con respecto a la pérdida del injerto y muerte del paciente. Numéricamente, los pacientes tratados con CellCept 2 g / día y 3 g / día experimentaron un mejor resultado que los controles en los tres estudios; 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

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

ESV

10635



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 (3 meses a 18 años de edad):

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

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

Trasplante cardiaco

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

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

10635

Tabla 3. Réchazo a los 6 meses

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

* Ocurrió compromiso hemodinámico si se cumplían alguno de los siguientes criterios: presión capilar pulmonar ≥ 20 mm o un aumento del 25%; índice cardíaco $< 2,0$ l / min / m² o una disminución del 25%; fracción de eyección $\leq 30\%$; arteria pulmonar saturación de oxígeno $\leq 60\%$ o una disminución del 25%; presencia de nuevo galope S₃; fracción de acortamiento de $\leq 20\%$ 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 trasplante 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 trasplante fue de 0,9 a 1 año, lo que indica que el MMF fue superior a AZA en estos pacientes, tal como se presenta en Tabla 4.

Tabla 4. Muerte o trasplante en 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	CellCept N = 327	AZA N = 289	CellCept N = 289
Muerte o trasplante	49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)
Diferencia del tratamiento ponderado	2.6%		5.3%	
Límite inferior del 97,5% del intervalo de confianza de un solo lado	-2.5%		+0.9%	

Trasplante hepático

Un estudio doble-ciego, de grupos paralelos comparativo aleatorizado, multicéntrico en pacientes trasplantados hepáticos primarios se llevó a cabo en 16 Centros en los Estados Unidos, 2 en Canadá, 4 en Europa y 1 en Australia. El número total de pacientes incorporados fue 565 y 564 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 / trasplante, y (2) la proporción de pacientes que sufrieron pérdida del injerto (muerte / trasplante) durante los primeros 12 meses postrasplante. Los pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente fueron seguidos por ocurrencia de rechazo del aloinjerto y por pérdida del injerto (muerte / trasplante) durante 1 año. Resultados: En los análisis primarios (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.

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

ESV

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%)

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 sobrevida del injerto en el grupo MMF ($p = 0,081$). Un análisis secundario, utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel (no ajustado para el monitoreo secuencial) sugirió una reducción del 45% en la incidencia de pérdida del injerto o de muerte a los 6 meses después de la entrada en el estudio en el grupo de MMF ($p = 0,062$).

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

	Esteroides IV N = 73	CellCept N = 77
Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses	19 (26.0%)	11 (14.3%)

*Propiedades farmacocinéticas**Equivalencia de formas de dosificación oral*

Se ha evaluado la bioequivalencia de CellCept formas de dosificación oral, Dos comprimidos de 500 mg han demostrado ser bioequivalentes a cuatro cápsulas de 250 mg. Del mismo modo, 1g / 5 ml de CellCept polvo constituido 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 Agosto 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.436.789
APODERADO

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

Biotransformación

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

Eliminación

La cantidad del fármaco excretada en forma de MPA con la orina es desdeñable (<1% de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato mofetil radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada fue completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina, y un 6%, en las heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de MPAG.

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

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

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen valores medios del ABC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una $C_{máx}$ aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante). Tras la administración i.v. de 1 g de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* a la velocidad de infusión recomendada, el ABC del MPA en el postrasplante inmediato es comparable al observado tras la toma oral de 1 g de CellCept, dos veces por día. Los valores del ABC del MPA en los pacientes sometidos a trasplante hepático, que fueron tratados con 1 g de CellCept, dos veces al día, por vía intravenosa, seguida de la administración de 1,5 g de CellCept, dos veces al día, por vía oral son similares a los encontrados en los pacientes con trasplante renal a los que se les ha administrado 1 g de CellCept dos veces al día.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Insuficiencia renal

En un estudio con dosis únicas de micofenolato mofetil (6 sujetos por grupo oral), los valores medios de ABC del MPA en los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) que recibieron las cápsulas fueron un 28-75% más altos que los valores medios registrados en individuos sanos normales o en sujetos con insuficiencia renal de menor grado. Sin embargo, el valor medio de ABC del MPAG tras una dosis única fue 3-6 veces más alto en los sujetos con insuficiencia renal grave que en los que presentaban insuficiencia renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetil en pacientes con insuficiencia renal crónica

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retardo funcional del riñón trasplantado, el valor medio de ABC_{0-12} del MPA fue comparable al observado en aquellos sin retardo funcional del injerto. El promedio de ABC_{0-12} del MPAG fue 2-3 veces más alto que en los pacientes trasplantados sin retardo funcional del injerto. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de CellCept.

Insuficiencia hepática

Tras la administración oral o i.v. de micofenolato mofetil a voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronidación hepática del MPA experimentaron relativamente pocos cambios por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con afectación predominantemente biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Niños (de edades ≤ 18 años)

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron en 55 pacientes pediátricos con trasplante renal (de 1 año a 18 años de edad) a los que se le administro 600 mg / m² micofenolato mofetil por vía oral dos veces por día (hasta un máximo de 1 g dos veces al día). Con esta dosis se alcanzaron valores de ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal que reciben CellCept a una dosis de 1 g dos veces al día en el periodo post-trasplante temprano y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en el periodo post-trasplante temprano y tardío.

Pacientes ancianos: (≥ 65 años)

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

Anticonceptivos orales

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetil tenía potencial para causar aberración cromosómica a niveles de dosis gravemente citotóxicos. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes (ensayo de mutación bacteriana, de conversión génica mitótica en levadura o de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino).

Dos ensayos de genotoxicidad (el ensayo de linfoma/timidina quinasa de ratón y el de aberración de micronúcleos de ratón) indicaron un potencial del micofenolato mofetil para causar inestabilidad cromosómica a niveles de dosis gravemente citotóxicos. Otras pruebas de genotoxicidad no demostraron actividad mutagénica.

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

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg \cdot kg⁻¹ \cdot día⁻¹ (incluyendo anoftalmia, agnata, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg \cdot kg⁻¹ \cdot día⁻¹ (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día (Ver *Embarazo y lactancia*).

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

Posología y formas de administración

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

La dosis inicial de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante. La duración de la administración i.v. no debe sobrepasar los 14 días.

Se recomienda una dosis de 1 g dos veces por día (dosis diaria de 2 g), en asociación con ciclosporina y corticosteroides. La medicación por vía oral debe iniciarse tan pronto como los pacientes la toleren.

Una vez reconstituido y diluido en una concentración de 6 mg/ml, *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* debe administrarse en infusión i.v. lenta superior a 2 horas, bien en vena periférica o en vena central (ver *Observaciones especiales*).

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

Atención: CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v. i.v. no debe administrarse en inyección i.v. rápida o en bolo.

Pautas posológicas especiales

En caso de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), debe suspenderse la administración de *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* o reducirse la dosis.

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), deben evitarse dosis superiores a 1 g, dos veces por día, fuera del postrasplante inmediato. A estos pacientes se los debe mantener en estrecha observación. No son necesarios ajustes posológicos en aquellos con retardo funcional del injerto tras la operación. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en trasplante renal: La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Aunque se utilizó una dosis de 1,5 g administrada dos veces al día (dosis diaria de 3 g) en los ensayos clínicos y ha demostrado ser segura y eficaz, no podría establecerse una ventaja de eficacia en pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g / día de CellCept mostraron un mejor perfil de seguridad global en comparación con los pacientes que recibieron 3 g / día de CellCept.

Uso en trasplante hepático: La dosis recomendada de CellCept para su infusión en pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1 g administrados 2 veces al día (dosis total diaria = 2 g). Se debe continuar la administración de CellCept IV durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con CellCept oral, tan pronto como esta formulación sea tolerada. La dosis oral de CellCept recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces por día (dosis total diaria = 3 g).

Empleo en niños: No se han determinado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre trasplantes renales en pediatría con CellCept para infusión. No hay datos farmacocinéticos disponibles posteriores a trasplante hepático en niños.

Ancianos (≥ 65 años): La dosis recomendada de 1 g dos veces por día es adecuada para los ancianos con trasplante renal y 1,5 g dos veces por día para aquellos con trasplante hepático (*ver Precauciones y advertencias*).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave: Los pacientes trasplantados renales con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, *ver Observaciones especiales*.

Revisión Agosto 2015 Original.


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


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

10

10635



Contraindicaciones

Se han descrito reacciones alérgicas a *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetil o al ácido micofenólico. *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* está contraindicado asimismo en los pacientes alérgicos al polisorbato 80.

CellCept está contraindicado en mujeres en período de lactancia (*ver 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

Atención: *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* no debe administrarse en inyección i.v. rápida o en bolo.

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 poliomavirus (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. Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados con el virus JC, a veces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con CellCept. Los casos reportados generalmente tenían factores de riesgo para LMP, incluyendo terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que informaron síntomas neurológicos. La consulta con un neurólogo debe considerarse como clínicamente indicada.

Se ha observado nefropatía asociada al virus BK durante el uso de CellCept en pacientes post trasplante renal. Esta infección puede estar asociada 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 al virus BK. Se debe considerar la reducción de la inmunosupresión para los pacientes que desarrollan evidencia de nefropatía asociada al 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,

Revisión Agosto 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 1.336.789
APODERADO

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

11

ESV

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 monitorice 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 de 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.

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.

Revisión Agosto 2015 Original.


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


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

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, ~~en teoría,~~ 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.*

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*).

Se han reportado malformaciones congénitas. No se recomienda el uso de CellCept en mujeres embarazadas y en período de lactancia, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto. Para obtener información sobre el uso en el embarazo y la lactancia véase la sección *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.

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

Embarazo y lactancia

Los efectos adversos en el desarrollo fetal (incluyendo malformaciones) ocurrieron cuando las ratas y las conejas embarazadas fueron dosificadas durante la organogénesis. Estas respuestas se produjeron con dosis más bajas que las asociadas con la toxicidad materna, y en dosis inferiores a la dosis clínica recomendada para el trasplante renal, cardiaco o hepático.

Las mujeres en edad fértil deben tener un suero negativo o la prueba de embarazo en orina con una sensibilidad de al menos 50 mUI / ml dentro de la semana anterior al comienzo de la terapia. Se recomienda no iniciar el tratamiento con *CellCept 500 mg viales con polvo para solución para infusión i.v.* hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz antes de comenzar CellCept, durante el tratamiento, y durante 6 semanas después de su interrupción, incluso donde ha habido un historial de infertilidad, a menos que se relacione con histerectomía. Deben utilizarse dos formas confiables de anticonceptivos en forma simultánea a menos que el método elegido sea la abstinencia (*ver Interacciones*). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de CellCept durante el embarazo, quedando reservado sólo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. CellCept sólo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de CellCept en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con CellCept en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de oídos, faciales, cardíacas y del sistema nervioso p. ej. carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación. Se han informado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con CellCept. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (*ver Datos preclínicos sobre seguridad*).

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

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas tras la administración de micofenolato mofetil con aciclovir que cuando se administra aciclovir solo. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la

Revisión Agosto 2015 Original.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.936.789
 APODERADO


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

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 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 entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con 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.

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.

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

15

ESV

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

Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la coadministración de CellCept y rifampicina origina a 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_{max} del MPA y del ABC_{0-12} en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej.: rechazo del injerto). 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.

Trimetoprima/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacina y metronidazol

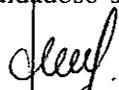
No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante separada de CellCept con norfloxacina o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacina y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de CellCept.

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 una modificación en la dosis de CellCept. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento

Revisión Agosto 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.366.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

16

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

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con CellCept y tacrolimus, el ABC y la C_{máx} del MPAG 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 pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por CellCept (*ver además Precauciones y advertencias*).

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*). 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

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

ESV

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 %.

Niños (entre 3 meses y 18 años de edad)

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 $\geq 10\%$ 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.

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.

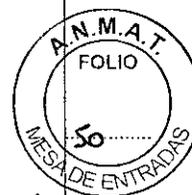
Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras

Revisión Agosto 2015 Original.


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


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: B.139.067
 APODERADA

70635



(<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 (incl. quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastorno 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
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Depresión, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonia, 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, nauseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, ileo, 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

Revisión Agosto 2015 Original.

ESV

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

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

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)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
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 IV3 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 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.

Infecciones:

Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas con el virus BK. Esta infección puede estar asociada 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.

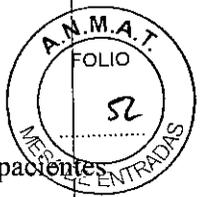
Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (*ver Precauciones* y

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

10695



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.

Trastornos digestivos

Colitis (a veces de origen citomegalovírico), pancreatitis y casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales.

Hipersensibilidad

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

Trastornos congénitos

Se reportaron malformaciones congénitas en los hijos de pacientes expuestos a micofenolato mofetil en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo, incluyendo malformaciones en oídos, en rostro, cardíacas y en el sistema nervioso. Se comunicaron también casos de aborto espontáneo en el primer trimestre.

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.

Revisión Agosto 2015 Original.

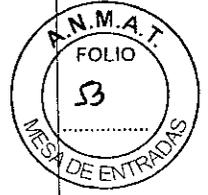
LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.936.789
APODERADO

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

21

ESV

90835



Sobredosificación

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetil en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. 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 sobrepresión 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.

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 partículas en suspensión o decoloración, 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.

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

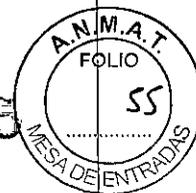
22

ESV

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

10635



Fecha de última revisión: Agosto 2015.

NI + ND + RI + EMA + ANMAT C004 + Shpe + CDS 11.0C

Revisión Agosto 2015 Original.

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

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

24

ESV

10635



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR CELLCEPT

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).
- Está embarazada o en período de lactancia.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Revisión Agosto 2015 Original.

NS7

10635



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.

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

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:

- *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*

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

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

ESV

10635



Fertilidad

Con CellCept siempre debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

- antes de empezar a tomar CellCept
- durante todo el tratamiento
- hasta 6 semanas después de dejar de finalizar el mismo

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

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.

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

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

ESV

- **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.

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.

90635



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.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.436.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
APODERADA

ESV



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.

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.

09 DIC. 2015
10635



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 reconstituídos (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 reconstituído no le entre en los ojos.

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

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

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

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.

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

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

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

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.

Fecha de última revisión: Agosto 2015.

NI + ND + RI + EMA + ANMAT C004/13 + CDS 11.0C.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
APODERADA

Revisión Agosto 2015 Original.