



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0328

BUENOS AIRES, 18 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021632-11-8 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 para el producto CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS 250 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.077.

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

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0328

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 42 a 98, desglosando de fojas 42 a 60, para la Especialidad Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS 250 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 N° 45.077 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-021632-11-8

DISPOSICIÓN N° 0328

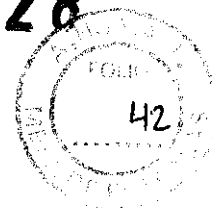
nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



0328

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



CellCept®
Micofenolato mofetil
Roche

Cápsulas duras 250 mg
Comprimidos recubiertos 500 mg

Industria Italiana
Expendio bajo receta

Composición

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

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

Acción terapéutica

Agente inmunosupresor selectivo.

Indicaciones

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

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L04A A06

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

El micofenolato mofetil es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanósina no incorporándose al ADN. El MPA tiene unos 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 336.789

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



Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, el micofenolato mofetil se absorbe en forma rápida y se distribuye ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de CellCept está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil por vía oral, determinada mediante el ABC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetil intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato mofetil administrado a dosis de 1,5 g, dos veces por día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{máx}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetil no es detectable sistémicamente en el plasma después de su administración oral. El MPA, a 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 aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces por día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa, para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), sin actividad farmacológica.

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

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

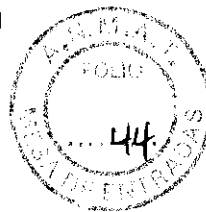
Pacientes pediátricos (entre 2 y 18 años)

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados 2 veces por día con 600 mg/m² de micofenolato mofetil administrados por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept 2 veces por día, en los períodos postrasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos postrasplante inicial y tardío.

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

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

0378



Pacientes de edad avanzada (\geq de 65 años)

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de CellCept en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Anticonceptivos orales

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

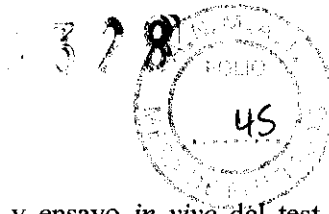
Datos preclínicos sobre seguridad

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

R

LUIS A. GRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

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



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. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

El micofenolato mofetil no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$. La exposición sistémica a esta dosis representa 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. 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 resorcciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hemia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (véase *Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Los sistemas hematopoyético y linfóide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetil en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron 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 observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (véase *Reacciones adversas*).

Posología y formas de administración

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

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

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

0328



Empleo en trasplante renal

Pacientes adultos

El inicio de la administración de CellCept por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces por día (dosis diaria total = 2 g).

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

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

Niños menores de 2 años

Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Empleo en trasplante cardíaco

Pacientes adultos

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

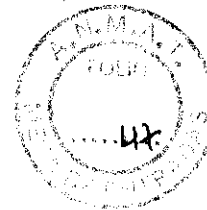
Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

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

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

3328



Empleo en trasplante hepático

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Empleo en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Empleo en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml•min⁻¹•1,73 m²), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática grave

Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo

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

R

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

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

0328



Contraindicaciones

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

CellCept está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (véase Precauciones y advertencias: Fertilidad, embarazo y lactancia).

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

Precauciones y advertencias

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

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.

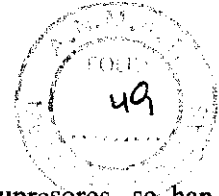
Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (véase Reacciones adversas). Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente. Los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

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

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

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

0328



En pacientes tratados con CellCept en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetil induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo 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 (véase Reacciones adversas).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (véase Interacciones). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

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

CellCept es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenada (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.

No se recomienda administrar CellCept al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración concomitante no se ha estudiado.

Teniendo en cuenta la reducción significativa del ABC del MPA que produce la colestiramina, la administración concomitante de CellCept y medicamentos que interfieran en la recirculación enterohepática debe llevarse a cabo con precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de CellCept.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se recomienda no iniciar el tratamiento con CellCept hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, en su transcurso y durante las seis semanas siguientes a su terminación (véase Interacciones). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de quedar embarazadas.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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



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 debería usarse 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 tratadas durante el embarazo con CellCept en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de oídos, por ejemplo, carencia del oído externo/medio o con anomalías en la formación. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratadas con CellCept. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir

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

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones

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

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

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

0328



Colestiramina

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

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

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

Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetil. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del ABC del MPA entorno al 30%.

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

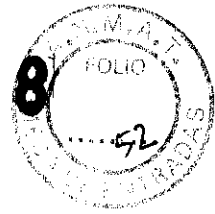
Anticonceptivos orales

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

AV

LUIS A. CRISTO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept y rifampicina dio lugar 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 de forma concomitante.

Sirolimus

En pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de Cellcept con ciclosporina redujo la exposición al MPA en un 30-50% en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de Cellcept (véase Precauciones y advertencias).

Sevelamer

La administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la Cmax del MPA y el 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 solo 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 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% después de 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, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de Cellcept. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo después de la suspensión del tratamiento antibiótico.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



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 de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el ABC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de Cellcept (1.5 g dos veces por día) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por Cellcept (véase Precauciones y advertencias).

Otras interacciones

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

Vacunas de organismos vivos

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

Reacciones adversas

Estudios clínicos

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

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

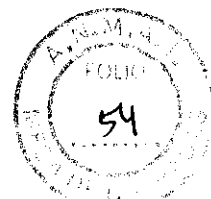
Neoplasias Malignas

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

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

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

3 3 2 8



Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. 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 (véase Precauciones y advertencias). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g ó 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 simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Pacientes pediátricos (entre 2 y 18 años)

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces por día con 600 mg/m² de micofenolato mofetil administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de CellCept dos veces por día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.


Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

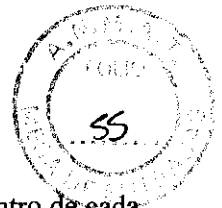
Otras reacciones adversas

En la siguiente Tabla se indican las reacciones adversas, probablemente 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), cardíaco y hepático.


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


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

0328



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

Tabla 1. Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides.

<u>Clasificación por órgano y sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacciones adversas al medicamento</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster</u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>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</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</u>	<u>Muy frecuentes</u>	=
	<u>Frecuentes</u>	<u>Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Leucopenia, trombocitopenia, anemia</u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Pancitopenia, leucocitosis</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Muy frecuentes</u>	=
	<u>Frecuentes</u>	<u>Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Muy frecuentes</u>	=
	<u>Frecuentes</u>	<u>Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio</u>

R

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
O.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139/067
APODERADA



Tabla 1. Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides. (Continuación).

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

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

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

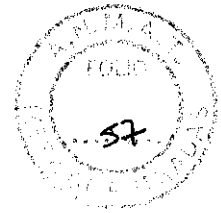


Tabla 1. Reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos en trasplante renal, cardíaco y hepático, cuando se usa en asociación con ciclosporina y corticosteroides. (Continuación).

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

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

Experiencia poscomercialización

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización.

Los tipos de reacciones adversas notificadas después de 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, notificadas poscomercialización, 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.

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

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



Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión

Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept. Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (véase *Precauciones y advertencias*). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (véase *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, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunosuprimidos como los tratados con CellCept.

Sobredosificación

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetil en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.759

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

0328



Observaciones particulares

Período de validez

Cápsulas y Comprimidos recubiertos: 36 meses.

Precauciones especiales de conservación

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cápsulas: Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetil en la rata y el conejo, no deben abrirse o triturarse las cápsulas de CellCept. Evítese la inhalación del polvo contenido en las cápsulas de CellCept, así como el contacto directo con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Comprimidos recubiertos: Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetil en la rata y el conejo, no deben triturarse los comprimidos recubiertos de CellCept.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas con 250 mg

envases con 100 y 300

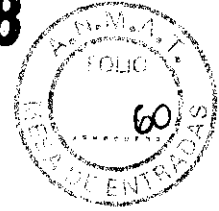
Comprimidos recubiertos con 500 mg

envases con 50 y 150

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

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

0328



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

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

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

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

Fecha de última revisión: Octubre 2011.

RI + CDS: 9.0C + CDS: 9.1C

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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