



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2948

BUENOS AIRES, 17 MAY 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004795-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS RÖCHE 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 N° 45.077.

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

Que a fojas 217 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2948

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 37 a 129, desglosando de fojas 37 a 67, 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 prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004795-13-0

DISPOSICIÓN N° 2948

nc


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN. El 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.

MSA

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

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 se correlaciona con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil por vía oral, determinada mediante el ABC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetil intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato mofetil administrado en dosis de 1,5 g, dos veces por día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{\text{máx}}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetil no es detectable sistémicamente en el plasma después de su administración oral. 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 aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Asociado con 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 es completa. Un 93 % se recupera en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis en las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, en concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 $\mu\text{g/ml}$), se excretan 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 bajos y una $C_{\text{máx}}$ alrededor de un 40 % menor que en el período postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes 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/m^2 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. En estos lapsos, los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 43.336.789


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

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 con dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los pacientes 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 aquéllos con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del ABC del MPAG después de una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3 - 6 veces superior al presentado en los aquéllos con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetil en insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con esta patología.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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 en forma simultánea CellCept (1 g, dos veces por día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se 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 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 $C_{\text{máx}}$) registrada en aquéllos sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

MST


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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayos *in vitro* de linfoma de ratón e *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetil tenía potencial para causar aberración cromosómica. 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 con dosis orales de hasta $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$. La exposición sistémica a esta dosis representa 2 - 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquellos con trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de $4,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ causaron malformaciones (incluyendo anoftalmía, 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 en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquellos con 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 resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ (incluyendo anoftalmía, agnata, 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 hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquellos con trasplante cardíaco (*véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

Posología y formas de administración

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

MORA

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 18.330.188

Andreea

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



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 total = 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 total = 2 g). Los comprimidos de CellCept deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir una dosis de 1 g dos veces por día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (*véase Reacciones adversas*), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones temporales de dosis o interrupción del tratamiento; se deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes, incluyendo la gravedad del evento.

Niños menores de 2 años

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

Empleo en trasplante cardíaco

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

MCA

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

Empleo en trasplante hepático

Pacientes adultos

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

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

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática grave

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

Tratamiento durante episodios de rechazo

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

MCA



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769



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

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 período 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 alto factor de protección.

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*). Tales infecciones pueden consistir en una reactivación vírica latente, por ejemplo reactivación de hepatitis B o C, o pueden ser causadas por poliomavirus. Se reportaron casos de hepatitis debidos a reactivación de hepatitis B o C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada con el virus JC. Estas se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que puede dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente. Los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos 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 por mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez por mes durante todo el resto del primer año. Se debería interrumpir o finalizar la administración de 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.: 13.139.067
APODERADA

294



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

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

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 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.

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

Teniendo en cuenta la reducción significativa del ABC del MPA que produce la colestiramina, la administración simultánea 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 riesgo-beneficio 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 deben utilizar anticonceptivos efectivos 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.

LWA


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.779


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 empleo 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 informado casos de abortos espontáneos en pacientes tratadas con CellCept. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

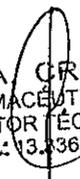
Aciclovir

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

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones

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

MSA


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.136.789


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

Colestiramina

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

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

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

Ciclosporina A

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

Ganciclovir

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

Anticonceptivos orales

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.788

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 simultánea.

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

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

1377
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

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con Cellcept y tacrolimus, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del MPAG no se vieron afectados en 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 los trasplantados renales, 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 monos eleva al triple el valor del ABC del MPAG. En consecuencia, otros fármacos con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos

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

Reacciones adversas

Estudios clínicos

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

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

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen Cellcept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (*véase Precauciones y advertencias*). Aparecieron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían Cellcept (2 g 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.: 13.399.789

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



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

Infecciones oportunistas

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (*véase Precauciones y advertencias*). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g 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 *Cándida mucocutánea*, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes 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: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Otras reacciones adversas

En la siguiente Tabla 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 con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados.

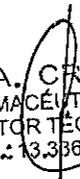
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.036.789

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

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

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


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


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

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

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


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

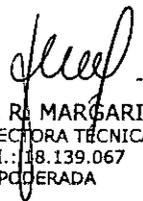

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APCOERADA

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

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

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

Experiencia poscomercialización

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

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

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
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.335.789


 ANDREA P. 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 con el virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) vinculados con 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 informado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (*véase Precauciones y advertencias*). También se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estas modificaciones pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunosuprimidos, como los tratados con CellCept.

Hipersensibilidad

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

Trastornos congénitos

Para más información, véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con CellCept en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales.

Sobredosificación

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

MOA
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788


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



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.

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.

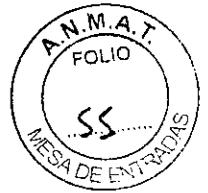
Comprimidos recubiertos: Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetil en la rata y el conejo, no deben triturarse los comprimidos recubiertos de CellCept.

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.

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

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

2948



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 duras con 250 mg envases con 100 y 300
Comprimidos recubiertos con 500 mg envases con 50 y 150

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

CellCept 250 mg cápsulas duras y CellCept 500 mg comprimidos recubiertos:

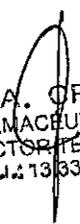
Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

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: Febrero 2013.
RI + CDS: 9.2C + CDS: 10.0C.

MFA


LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789


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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CellCept®

250 mg cápsulas duras y 500 mg comprimidos recubiertos

Micofenolato mofetil

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Esta información puede ser importante para usted.

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

Contenido de la Información para el paciente

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

1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetil.

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.346.789


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



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

- Riñón, corazón, o hígado.

CellCept se usa junto con otros medicamentos:

- Ciclosporina.
- Corticosteroides.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR CELLCEPT

No debe recibir CellCept si:

- Usted es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetil, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en "Contenido del envase e información adicional").
- Está embarazada o en período de lactancia.

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

Tenga especial cuidado con CellCept

Consulte con su médico inmediatamente antes de recibir CellCept si:

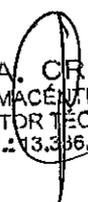
- Tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta.
- Le aparecen moretones o hemorragias en forma inesperada.
- Ha tenido alguna vez un problema del sistema digestivo como úlcera de estómago.
- Tiene previsto quedar embarazada o ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

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

Efecto de la luz solar

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

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


 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

Uso de otros medicamentos

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

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

- Azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune: que se le administró después de la operación de trasplante.
- Colestiramina: usada para tratar los niveles altos de colesterol.
- Rifampicina: antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB).
- Antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones: usados para los problemas estomacales, como indigestión.
- Quelantes de fosfato: usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre.

Vacunas

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

Administración de CellCept con alimentos y bebidas

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

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

Si está embarazada no reciba CellCept, dado que este medicamento puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

- Si tiene previsto quedar embarazada, consulte primero con su médico, quien le aconsejará sobre otros medicamentos que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir si los beneficios de recibir CellCept para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

ATA.

LUIS AL ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 14.330.789

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



- Si cree que puede estar embarazada informe inmediatamente a su médico.

Sin embargo, siga tomando CellCept hasta que consulte con su médico.

Si es una mujer susceptible de quedarse embarazada, debe realizarse un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con CellCept. Sólo puede iniciarlo, si el test sale negativo.

Se considera que no es susceptible de quedarse embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Es posmenopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último período tuvo lugar hace más de un año (si sus períodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada).
- Le han extirpado las trompas de Falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingo- ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (insuficiencia ovárica prematura que ha sido confirmada por un especialista en ginecología).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha comenzado con la menstruación.

Fertilidad

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

- Antes de empezar a recibir CellCept.
- Durante todo el tratamiento.
- Hasta 6 semanas después de finalizar el mismo.

Consulte con su médico, quien le aconsejará cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted, ya que éste dependerá de su situación personal.

Lactancia

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

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

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

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

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

Cantidad que tiene que recibir

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

CellCept 250 mg cápsulas duras

• Trasplante de riñón

Adultos

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

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

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

• Trasplante de corazón

Adultos

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

MSA.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.536.706

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

Niños

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

- Trasplante de hígado

Adultos

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

Niños

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

Toma de este medicamento

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

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

- Si esto ocurre, enjuáguelos con mucha agua corriente.

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

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


 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



CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

• Trasplante de riñón

Adultos

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

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

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

• Trasplante de corazón

Adultos

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

Niños

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

• Trasplante de hígado

Adultos

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

MCA.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.333.788

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

Niños

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

Toma de este medicamento

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

Si toma más CellCept del que debiera

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

Si olvidó tomar CellCept

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después continúe tomándolo a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con CellCept

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

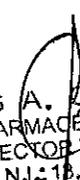
Consulte con su médico, si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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


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


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



Problemas frecuentes

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

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

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

Combatir infecciones

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

Cáncer de piel y linfático

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

Efectos generales no deseados

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

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

Problemas en la piel como:

- Acné, herpes labiales, herpes zóster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picazón.

Problemas urinarios como:

- Problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

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

Problemas del sistema digestivo y la boca como:

- Encías hinchadas y úlceras bucales.
- Inflamación del páncreas, del colon o del estómago.
- Trastornos intestinales que incluyen hemorragia, problemas de hígado
- Estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), dispepsia, pérdida de apetito, flatulencia.

Problemas del sistema nervioso como:

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

Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos como:

- Cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

Problemas pulmonares como:

- Neumonía, bronquitis.
- Dificultad respiratoria, tos.
- Líquido en los pulmones o en el interior del tórax.
- Problemas en los senos nasales.

Otros problemas como:

- Pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, moretones.

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

5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

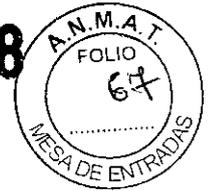
CellCept 250 mg cápsulas duras

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

104

LUIS A. ORESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 18.139.067

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



CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

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

CellCept 250 mg cápsulas duras y CellCept 500 mg comprimidos recubiertos:

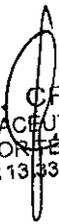
Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

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: Febrero 2013.
RI + CDS: 9.2C + CDS: 10.0C.

MAR


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 88.139.067
APODERADA