



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-55821971-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-55821971-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MICOFENOLATO MOFETIL 250 mg (CÁPSULAS) – MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); aprobada por Certificado N° 45077.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada CELLCEPT / MICOFENOLATO MOFETIL, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MICOFENOLATO MOFETIL 250 mg (CÁPSULAS) – MICOFENOLATO MOFETIL 500 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-69241204-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-69241947-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-55821971-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.18 17:21:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.18 17:21:26 -03:00

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

**CellCept®
Micofenolato mofetil
Roche**

**Cápsulas duras 250 mg
Comprimidos recubiertos 500 mg**

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.

CellCept está indicado en pacientes con nefritis lúpica.

Precauciones relacionadas con las indicaciones

Para la nefritis lúpica, debe administrarse CellCept en pacientes considerados adecuados, en referencia a los lineamientos terapéuticos más recientes u otra información relacionada.

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L04A A06.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor selectivo.

Mecanismo de acción

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

Estudios clínicos de eficacia en trasplante

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

Prevención del rechazo de órganos

Adultos

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

Niños

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

Trasplante renal

Adultos

Los tres estudios compararon dos niveles de dosis de CellCept oral (1 g dos veces por día y 1,5 g dos veces por día) con azatioprina (2 estudios) o placebo (1 estudio) cuando se administra en combinación con ciclosporina y corticosteroides para prevenir episodios agudos de rechazo. La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo que experimentó el fracaso del tratamiento en los primeros 6 meses después del trasplante (definido como el rechazo agudo confirmado por biopsia en el tratamiento o la ocurrencia de muerte, la pérdida del injerto o la terminación temprana del estudio por cualquier razón sin rechazo por biopsia previa). CellCept se estudió en los siguientes tres regímenes terapéuticos: (1) inducción con globulina antitimocítica/micofenolato mofetil o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides, (2) micofenolato mofetil o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides, y (3) micofenolato mofetil o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

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

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

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

* Inducción con globulina antitimocítica/micofenolato mofetil o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

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

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

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

* Micofenolato mofetil o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

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

Estudio Europa* (n = 491 pacientes)	CellCept 2 g/día (n = 165 pacientes)	CellCept 3 g/día (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
Todos los fracasos del tratamiento	30,3%	38,8%	56,0%
Terminación anticipada y sin rechazo agudo previo**	11,5%	22,5%	7,2%
Episodio de rechazo comprobado por biopsia en el tratamiento	17,0%	13,8%	46,4%

* Micofenolato mofetil o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

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

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

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

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

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

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

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

Trasplante cardíaco

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

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

Tabla 3. Rechazo a los 6 meses

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

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

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

Tabla 4. Muerte o trasplante a 1 año

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

Trasplante hepático

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

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

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

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

Tratamiento del rechazo de órganos refractario

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

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Equivalencia de formas farmacéuticas orales

Se ha evaluado la bioequivalencia de las formas farmacéuticas orales de CellCept. Dos comprimidos de 500 mg han demostrado ser bioequivalentes a cuatro cápsulas de 250 mg (véase *Posología y formas de administración*).

Distribución

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

El MPA, en concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albumina plasmática en un 97%. Este valor depende de la función renal; los cambios en la unión de albúmina después de iniciar la terapia pueden explicar la no estacionariedad en la farmacocinética del MPA.

Biotransformación

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

Eliminación

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1% de la dosis). Después de la administración por vía oral de micofenolato mofetil radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93% 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 en las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, en concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el ABC del MPA (*véase Sobredosificación*).

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos post-trasplante inicial y tardío.

No se ha establecido la seguridad en recién nacidos con bajo peso, neonatos o lactantes con nefritis lúpica (la experiencia de uso es limitada en dichos pacientes).

Pacientes de edad avanzada (\geq de 65 años)

No se ha encontrado que la farmacocinética del micofenolato mofetil y sus metabolitos se altere en pacientes de edad avanzada trasplantados en comparación con pacientes más jóvenes trasplantados.

Pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo con dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los pacientes con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), 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. El valor medio del ABC del MPAG después de una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG.

No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetil en insuficiencia renal crónica grave.

No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con esta patología.

Pacientes con retraso de la función renal del injerto después del trasplante

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.

En pacientes con injerto primario no funcional después del trasplante renal, se acumularon concentraciones plasmáticas de MPAG; la acumulación de MPA, si la hubo, fue mucho más pequeña.

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.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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.

Genotoxicidad

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

Alteración de la fertilidad

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

La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en aquéllos con trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

Toxicidad reproductiva

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmía, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (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 aquéllos con trasplante cardíaco (*véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetil en ratas, ratones, perros y monos. 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 perros se notaron reacciones gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En monos, 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 eventos adversos observados en los ensayos clínicos en seres humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de mayor relevancia para la población de pacientes (*véase Reacciones adversas*).

Posología y formas de administración

El tratamiento con CellCept para el trasplante de órganos debe ser iniciado y proseguido por médicos especialistas con vasta experiencia en terapia inmunosupresora y el manejo de pacientes con trasplante de órganos.

El tratamiento con CellCept para la nefritis lúpica debe ser administrado por médicos especialistas con vasta experiencia en el tratamiento de la nefritis lúpica.

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

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

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

Niños menores de 2 años

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

Empleo en trasplante cardíaco

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Empleo en trasplante hepático

Pacientes adultos

Se debe administrar micofenolato mofetil por vía intravenosa durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con CellCept por vía 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 nefritis lúpica

Pacientes adultos

La dosis habitual es de 250 a 1.000 mg de micofenolato mofetil, administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la edad y los síntomas del paciente, con un límite máximo de 3.000 mg por día.

Niños

La dosis habitual es de 150 a 600 mg/m² de micofenolato mofetil, administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la edad y los síntomas del paciente, con un límite máximo de 2.000 mg por día.

Precauciones relacionadas con la dosis y la administración

En el caso de la nefritis lúpica, por lo general deben coadministrarse corticosteroides al iniciar el tratamiento con CellCept.

Poblaciones especiales

Empleo en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Para pacientes trasplantados, no se recomienda ajuste de dosis oral (véase *Precauciones y advertencias*).

Empleo en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) fuera del período inmediatamente posterior al trasplante o después del tratamiento de rechazo agudo o refractario, se debe evitar la administración de dosis superiores a 1 g dos veces por día (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Para pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio, no se recomienda ajuste de dosis, pero los mismos deben ser monitoreados cuidadosamente (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal grave, no se dispone de datos.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática grave

Para pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no se recomiendan ajustes de dosis.

Para pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático, no hay datos disponibles.

Empleo en pacientes con neutropenia

Para pacientes que desarrollen neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), la administración de CellCept debe interrumpirse o reducir la dosis (véase *Precauciones y advertencias*).

Tratamiento durante episodios de rechazo

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

Contraindicaciones

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (*véase Reacciones adversas*). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato mofetil, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Composición*.

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su potencial mutagénico y teratogénico (*véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*). No se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante.

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

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

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

Precauciones y advertencias

Neoplasias

Como en todos los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores que implican combinaciones de medicamentos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (*véase Reacciones adversas*). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con alto factor de protección.

Infecciones

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

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

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

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

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

Sangre y sistema inmune

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

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

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

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento y por al menos 6 semanas, después de la suspensión de CellCept.

Vacunación

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

Gastrointestinal

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

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

Interacciones medicamentosas

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA (*véase Interacciones*). La monitorización terapéutica del MPA puede ser apropiada cuando se cambia la terapia de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o eliminación de un medicamento que interactúa).

Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, sevelamer, antibióticos), debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de CellCept (*véase Interacciones*). Sevelamer y otros aglutinantes de fosfato sin calcio deben tomarse 2 horas después de la toma de CellCept para minimizar el impacto sobre la absorción de MPA.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Embarazo y lactancia

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

Donación de semen

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y por al menos 90 días después de la discontinuación de CellCept.

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23% al 27%) después de la exposición al micofenolato mofetil durante el embarazo. Por lo tanto, CellCept está contraindicado en el embarazo, a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en *Fertilidad, embarazo y lactancia* (por ejemplo, métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con CellCept. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (véase Fertilidad, embarazo y lactancia)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato mofetil durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método confiable de anticoncepción (*véase Contraindicaciones*) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar con CellCept. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para consultar las medidas de anticoncepción en hombres *véase Fertilidad, embarazo y lactancia*.

Materiales educacionales

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar una exposición fetal al micofenolato y para proporcionar una información adicional de seguridad importante, el titular de la autorización de comercialización proporcionará materiales educacionales a los profesionales sanitarios. Los materiales educacionales reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionando asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y orientando sobre la necesidad de pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar la información completa para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las mujeres en edad fértil y en su caso también a pacientes varones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

CellCept puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o usen máquinas si experimentan reacciones adversas a medicamentos tales como, somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante el tratamiento con CellCept (*véase Reacciones adversas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato mofetil. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método confiable de anticoncepción (*véase Contraindicaciones*) antes de comenzar el tratamiento con CellCept, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con CellCept. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

CellCept está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido resultado negativo en dos pruebas de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (*véase Contraindicaciones*). En la primera generación de crías de ratas tratadas con dosis orales de micofenolato mofetil en ausencia de toxicidad materna (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*) se presentaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnasia e hidrocefalia). No se observó efecto sobre la fertilidad de las ratas macho tratadas con micofenolato mofetil.

Las pacientes en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar la terapia con CellCept, las pacientes en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en las pruebas de embarazo realizadas en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda que la segunda prueba se realice a los 8-10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar una prueba de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otra prueba 8-10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (por ejemplo, después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de quedar embarazadas.

CellCept está contraindicado durante el embarazo debido a su potencial mutagénico y teratogénico (véase *Contraindicaciones*). Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos (principalmente en el primer trimestre) y malformaciones congénitas en caso de exposición materna durante el embarazo (véase *Reacciones adversas*).

Se han informado abortos espontáneos en un 45% a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetil, en comparación con una tasa reportada entre el 12% y el 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con otros inmunosupresores distintos al micofenolato mofetil.

Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23% al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetil durante el embarazo (comparado con el 2% al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4% al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetil).

Después de la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de malformaciones múltiples, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a CellCept en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones fueron informadas con mayor frecuencia:

- Anomalías del oído (por ejemplo, de forma anormal o ausencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio).
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas.
- Anomalías del ojo (por ejemplo, coloboma).
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular.
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo, polidactilia, sindactilia).
- Malformaciones traqueo-esofágicas (por ejemplo, atresia esofágica).
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida.
- Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmía.
- Quiste congénito de plexo coroideo.
- Agenesia del *septum pellucidum*.
- Agenesia de nervio olfatorio.

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

Lactancia

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetil se elimina en la leche. Se desconoce si esta sustancia se elimina en la leche humana. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetil en niños lactantes, CellCept está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia (*véase Contraindicaciones*).

Hombres

La evidencia clínica limitada no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato mofetil.

MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetil. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar los riesgos potenciales de engendrar un hijo con un médico.

Uso pediátrico

Véanse Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas.

Interacciones

Inhibidores de ADN polimerasa (aciclovir, ganciclovir)

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, por ejemplo, valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

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 (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas y Posología y formas de administración*) y de ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) dé lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA, no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados simultáneamente con CellCept y ganciclovir o su profármaco valganciclovir.

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.

Agentes quelantes/antagonistas

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.

Sevelamer

La administración concomitante de sevelamer y CellCept en pacientes adultos y pediátricos disminuyó la $C_{\text{máx}}$ del MPA y el ABC_{0-12h} en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (por ejemplo: rechazo del injerto) (*véase Precauciones y advertencias, Interacciones medicamentosas*).

Inmunosupresores

Ciclosporina A

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

Tacrolimus

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

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

Antibióticos

Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la coadministración de CellCept y rifampicina originó una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% ($ABC_{0-12\text{ h}}$). Después de la corrección de la dosis, se ha observado una disminución del 70% en la exposición al MPA ($ABC_{0-12\text{ h}}$) con la administración concomitante de rifampicina en un paciente con trasplante de corazón y pulmón. 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.

Los antibióticos que eliminan las bacterias productoras de β -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG/MPA, lo que reduce la exposición sistémica de MPA (*véase Precauciones y advertencias, Interacciones medicamentosas*).

La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

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.

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.

Trimetoprima/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la exposición sistémica de MPA (ABC , $C_{m\acute{a}x}$) con la combinación trimetoprima/sulfametoxazol.

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*).

Medicamentos que afectan la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación de MPA puede aumentar la exposición a MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran estos fármacos concomitantemente con CellCept.

Isavuconazol

Se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y CellCept dio como resultado una disminución de aproximadamente 30% de las concentraciones de ácido micofenólico (MPA). Telmisartán cambia la eliminación del MPA al potenciar la expresión de RAPP gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da como resultado una expresión y actividad mejorada de UGT1A9, potenciando la glucuronidación. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante y las de pérdida del injerto, o los perfiles de reacciones adversas entre los pacientes que toman CellCept con y sin medicación concomitante de telmisartán.

Posibles 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*).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en los datos de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, y se ha demostrado que es coherente en todas las poblaciones de pacientes trasplantados.

Estudios clínicos

Un total estimado de 1.557 pacientes recibió CellCept durante ensayos clínicos pivotaes en la prevención del rechazo agudo de órganos. De éstos, 991 se incluyeron en los estudios renales combinados ICM1866, MYC022, MYC023, 277 en el estudio hepático MYC2646, y 289 en el estudio cardíaco MYC1864. Los pacientes en todos los grupos de estudio también recibieron ciclosporina y corticosteroides.

Diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos se encuentran entre las reacciones adversas más frecuentes y/o graves asociadas con la administración de CellCept en los ensayos pivotaes. También hubo evidencia de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infección, por ejemplo, infecciones oportunistas (*véase Precauciones y advertencias*).

En los tres ensayos controlados de prevención del rechazo del trasplante renal, los pacientes que recibieron 2 g diarios de CellCept mostraron un mejor perfil de seguridad global que aquéllos a los que se administró 3 g de CellCept. El perfil de seguridad de CellCept en pacientes tratados por rechazo de trasplante renal refractario fue similar al observado en los ensayos pivotaes para la prevención del rechazo renal a dosis de 3 g por día. Diarrea y leucopenia, seguidas de anemia, náuseas, dolor abdominal, sepsis, náuseas y vómitos, y dispepsia fueron las reacciones adversas predominantes informadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron CellCept en comparación con los pacientes que recibieron corticosteroides intravenosos.

Resumen tabulado de reacciones adversas a medicamentos durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas a los medicamentos durante los ensayos clínicos (Tabla 7) se enumeran por clase de órganos y sistemas (MedDRA) junto con su incidencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento es la siguiente: 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). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de ciertas RAM en las diferentes indicaciones de trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) RAM	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infecciones bacterianas	39,9	Muy frecuentes	27,4	Muy frecuentes	19,0	Muy frecuentes
Infecciones fúngicas	9,2	Frecuentes	10,1	Muy frecuentes	13,1	Muy frecuentes
Infecciones virales	16,3	Muy frecuentes	14,1	Muy frecuentes	31,1	Muy frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>						
Tumor benigno de piel	4,4	Frecuentes	3,2	Frecuentes	8,3	Frecuentes
Neoplasia	1,6	Frecuentes	2,2	Frecuentes	4,2	Frecuentes
Cáncer cutáneo	3,2	Frecuentes	0,7	Poco frecuentes	8,0	Frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>						
Anemia	20,0	Muy frecuentes	43,0	Muy frecuentes	45,0	Muy frecuentes
Equimosis	3,6	Frecuentes	8,7	Frecuentes	20,1	Muy frecuentes
Leucocitosis	7,6	Frecuentes	22,4	Muy frecuentes	42,6	Muy frecuentes
Leucopenia	28,6	Muy frecuentes	45,8	Muy frecuentes	34,3	Muy frecuentes
Pancitopenia	1,0	Frecuentes	3,2	Frecuentes	0,7	Poco frecuentes
Pseudo-linfoma	0,6	Poco frecuentes	0,4	Poco frecuentes	1,0	Frecuentes
Trombocitopenia	8,6	Frecuentes	38,3	Muy frecuentes	24,2	Muy frecuentes

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) RAM	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Acidosis	3,4	Frecuentes	6,5	Frecuentes	14,9	Muy frecuentes
Hipercolesterolemia	11,0	Muy frecuentes	4,7	Frecuentes	46,0	Muy frecuentes
Hiperglucemia	9,0	Frecuentes	43,7	Muy frecuentes	48,4	Muy frecuentes
Hiperpotasemia	7,3	Frecuentes	22,0	Muy frecuentes	16,3	Muy frecuentes
Hiperlipidemia	7,6	Frecuentes	8,7	Frecuentes	13,8	Muy frecuentes
Hipocalcemia	3,2	Frecuentes	30,0	Muy frecuentes	8,0	Frecuentes
Hipopotasemia	7,8	Frecuentes	37,2	Muy frecuentes	32,5	Muy frecuentes
Hipomagnesemia	1,8	Frecuentes	39,0	Muy frecuentes	20,1	Muy frecuentes
Hipofosfatemia	10,8	Muy frecuentes	14,4	Muy frecuentes	8,7	Frecuentes
Disminución de peso	1,0	Frecuentes	4,7	Frecuentes	6,2	Frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Confusión	1,4	Frecuentes	17,3	Muy frecuentes	14,2	Muy frecuentes
Depresión	3,7	Frecuentes	17,3	Muy frecuentes	20,1	Muy frecuentes
Insomnio	8,4	Frecuentes	52,3	Muy frecuentes	43,3	Muy frecuentes

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	RAM	RAM	RAM	RAM	RAM	RAM
	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>						
Mareos	7,8	Frecuentes	16,2	Muy frecuentes	34,3	Muy frecuentes
Cefalea	14,8	Muy frecuentes	53,8	Muy frecuentes	58,5	Muy frecuentes
Hipertonía	3,3	Frecuentes	7,6	Frecuentes	17,3	Muy frecuentes
Parestesia	6,3	Frecuentes	15,2	Muy frecuentes	15,6	Muy frecuentes
Somnolencia	2,6	Frecuentes	7,9	Frecuentes	12,8	Muy frecuentes
Temblor	9,2	Frecuentes	33,9	Muy frecuentes	26,3	Muy frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>						
Taquicardia	4,3	Frecuentes	22,0	Muy frecuentes	22,8	Muy frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>						
Hipertensión	27,5	Muy frecuentes	62,1	Muy frecuentes	78,9	Muy frecuentes
Hipotensión	4,9	Frecuentes	18,4	Muy frecuentes	34,3	Muy frecuentes
Trombosis venosa*	4,4	Frecuentes	2,5	Frecuentes	2,4	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	11,4	Muy frecuentes	15,9	Muy frecuentes	40,5	Muy frecuentes
Disnea	12,2	Muy frecuentes	31,0	Muy frecuentes	44,3	Muy frecuentes
Derrame pleural	2,2	Frecuentes	34,3	Muy frecuentes	18,0	Muy frecuentes

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	RAM	RAM	RAM	RAM	RAM	RAM
	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Dolor abdominal	22,4	Muy frecuentes	62,5	Muy frecuentes	41,9	Muy frecuentes
Colitis	1,6	Frecuentes	2,9	Frecuentes	2,8	Frecuentes
Estreñimiento	18,0	Muy frecuentes	37,9	Muy frecuentes	43,6	Muy frecuentes
Disminución del apetito	4,7	Frecuentes	25,3	Muy frecuentes	14,2	Muy frecuentes
Diarrea	30,4	Muy frecuentes	51,3	Muy frecuentes	52,6	Muy frecuentes
Dispepsia	13,0	Muy frecuentes	22,4	Muy frecuentes	22,1	Muy frecuentes
Esofagitis	4,9	Frecuentes	4,3	Frecuentes	9,0	Frecuentes
Flatulencia	6,4	Frecuentes	18,8	Muy frecuentes	18,0	Muy frecuentes
Gastritis	4,4	Frecuentes	4,0	Frecuentes	9,3	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	2,7	Frecuentes	8,3	Frecuentes	7,6	Frecuentes
Úlcera gastrointestinal	3,1	Frecuentes	4,7	Frecuentes	3,8	Frecuentes
Íleo	2,4	Frecuentes	3,6	Frecuentes	2,4	Frecuentes
Náuseas	18,4	Muy frecuentes	54,5	Muy frecuentes	56,1	Muy frecuentes
Estomatitis	1,4	Frecuentes	1,4	Frecuentes	3,5	Frecuentes
Vómitos	10,6	Muy frecuentes	32,9	Muy frecuentes	39,1	Muy frecuentes

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) RAM	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia
<i>Trastornos hepato biliares</i>						
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	5,2	Frecuentes	5,4	Frecuentes	9,3	Frecuentes
Aumento de lactato deshidrogenasa sérica	5,8	Frecuentes	0,7	Poco frecuentes	23,5	Muy frecuentes
Aumento de enzimas hepáticas	5,6	Frecuentes	24,9	Muy frecuentes	17,3	Muy frecuentes
Hepatitis	2,2	Frecuentes	13,0	Muy frecuentes	0,3	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Alopecia	2,2	Frecuentes	2,2	Frecuentes	2,1	Frecuentes
Rash	6,4	Frecuentes	17,7	Muy frecuentes	26,0	Muy frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>						
Artralgia	6,4	Frecuentes	6,1	Frecuentes	10,0	Muy frecuentes
Debilidad muscular	3,0	Frecuentes	4,0	Frecuentes	13,8	Muy frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>						
Aumento de creatinina sérica	8,2	Frecuentes	19,9	Muy frecuentes	42,2	Muy frecuentes
Aumento de urea sérica	0,8	Poco frecuentes	10,1	Muy frecuentes	36,7	Muy frecuentes
Hematuria	10,0	Muy frecuentes	5,1	Frecuentes	5,2	Frecuentes

Tabla 7. Resumen de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en pacientes tratados con CellCept en ensayos clínicos pivotaes (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Trasplante renal n = 991		Trasplante hepático n = 277		Trasplante cardíaco n = 289	
	RAM	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)	Frecuencia	Incidencia (%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>						
Astenia	10,8	Muy frecuentes	35,4	Muy frecuentes	49,1	Muy frecuentes
Escalofríos	2,0	Frecuentes	10,8	Muy frecuentes	13,5	Muy frecuentes
Edema	21,0	Muy frecuentes	48,4	Muy frecuentes	67,5	Muy frecuentes
Hernia	4,5	Frecuentes	11,6	Muy frecuentes	12,1	Muy frecuentes
Malestar	2,4	Frecuentes	5,1	Frecuentes	9,0	Frecuentes
Dolor	9,8	Frecuentes	46,6	Muy frecuentes	42,2	Muy frecuentes
Fiebre	18,6	Muy frecuentes	52,3	Muy frecuentes	56,4	Muy frecuentes

* Informado después de la administración intravenosa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de padecer infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (algunas de las cuales pueden llevar a un desenlace fatal), incluidas las causadas por agentes oportunistas y la reactivación viral latente (*véase Precauciones y advertencias*). El riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (*véase Precauciones y advertencias*). Las infecciones más graves fueron sepsis y peritonitis. Las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes que recibieron CellCept con otros inmunosupresores fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome de CMV y herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5%.

Neoplasias malignas

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunosupresor tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (*véase Precauciones y advertencias*).

Los datos de seguridad de 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 de 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año, pero inferior a 3 años. En los ensayos clínicos de apoyo del tratamiento del rechazo renal refractario, la tasa de linfoma fue del 3,9% con un seguimiento promedio de 42 meses.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son un riesgo conocido asociado con el micofenolato y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (véase *Precauciones y advertencias*).

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, que son riesgos conocidos asociados con CellCept. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como por hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis se informaron comúnmente durante los ensayos clínicos pivotaes. Sin embargo, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con CellCept ha revelado casos aislados de atrofia vellosa intestinal (véase *Precauciones y advertencias*).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Durante los ensayos pivotaes se informó con mucha frecuencia edema, incluidos edema periférico, facial y escrotal, así como también, dolor musculoesquelético como mialgia y dolor de cuello y espalda.

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas a los medicamentos durante los ensayos clínicos (Tabla 7) se enumeran por clase de órganos y sistemas (MedDRA) junto con su incidencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento es la siguiente: 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). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de ciertas RAM en las diferentes indicaciones de trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 8. Resumen de reacciones adversas a medicamentos identificadas durante la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) RAM	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones protozoarias	N/A	Poco frecuentes ²
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>		
Linfoma	N/A	Poco frecuentes ²
Trastorno linfoproliferativo	N/A	Poco frecuentes ²
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Aplasia pura de células rojas	N/A	Poco frecuentes ²
Insuficiencia de la médula ósea	N/A	Poco frecuentes ²
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Pancreatitis	1,80 ¹	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad	3,10 ¹	Frecuentes
Hipogammaglobulinemia	0,40 ¹	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Bronquiectasia	N/A	Poco frecuentes ²
Enfermedad pulmonar intersticial	0,20 ¹	Poco frecuentes
Fibrosis pulmonar	0,40 ¹	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>		
Linfocele	N/A	Poco frecuentes ²

¹ Mayor incidencia observada durante los ensayos clínicos pivotales.

² La categoría de frecuencia para las reacciones adversas observadas sólo en la experiencia poscomercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado sobre la base del número total de pacientes expuestos a CellCept en los ensayos pivotales.

Infecciones

Se han informado ocasionalmente infecciones graves que ponen en peligro la vida, como meningitis y endocarditis infecciosa, y existe evidencia de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones, como la tuberculosis y la infección micobacteriana atípica.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y la nefropatía asociada al virus BK se han notificado en pacientes tratados con CellCept (véase *Precauciones y advertencias*).

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

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, embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Para mayor información véase *Precauciones y advertencias*.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cápsulas: El micofenolato mofetil ha demostrado efectos teratogénicos (*véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*), por lo tanto, los comprimidos y cápsulas de CellCept no deben ser triturados ni abiertos. Los pacientes también deben evitar la inhalación o el contacto de la piel o las membranas mucosas con el polvo contenido en las cápsulas de CellCept. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

Comprimidos recubiertos: Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetil en ratas y conejos, 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 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

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

Por: Delpharm Milano S.R.L.
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

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

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

Por: Recipharm Leganés S.L.U.
Poligono Industrial de Leganes
Madrid, España

o

Delpharm Milano S.R.L.
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

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)**

Fecha de última revisión: setiembre 2020.

NI (NL [NI2020-0015] según PMDA-Japón)+ RI+ANMAT (Rta 2° corte de plazo+Nvo link RA)+CDS: 14.0C+T2017-0284(250mg)+T2017-0283(500mg)+T2016-0463(500 mg).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55821971 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.14 16:10:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.14 16:10:36 -03:00

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

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

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada 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 reacciones adversas
5. Conservación de CellCept
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

CellCept contiene micofenolato mofetil.

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

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

- **Riñón, corazón, o hígado.**

CellCept se usa junto con otros medicamentos:

- **Ciclosporina y corticosteroides.**

Además, CellCept está indicado en pacientes con nefritis lúpica.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR CELLCEPT

ADVERTENCIA

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

Su médico le explicará y le dará información escrita, en particular sobre los efectos de micofenolato en bebés no nacidos. Lea la información detenidamente y siga las instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo con su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los subtítulos “*Precauciones y advertencias*” y “*Embarazo, fertilidad y lactancia*”.

No debe recibir CellCept si:

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

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

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico inmediatamente antes de recibir CellCept si:

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

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

Efecto de la luz solar

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

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

Uso de CellCept con otros medicamentos

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

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

- *Inhibidores de ADN polimerasa (aciclovir, ganciclovir):* para tratar infecciones virales (antivirales).
- *Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones:* para los problemas estomacales, como indigestión.
- *Agentes quelantes/antagonistas (colestiramina):* para tratar niveles altos de colesterol; (*sevelamer*): para reducir la absorción de fosfato en sangre en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- *Inmunosupresores (ciclosporina A, tacrolimus):* medicamentos que suprimen el sistema inmune, los cuales se le administró después de la operación de trasplante.
- *Antibióticos (rifampicina, ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico, norfloxacina y metronidazol, trimetoprima/sulfametoxazol):* para tratar infecciones bacterianas.
- *Anticonceptivos orales.*
- *Medicamentos que afectan la glucuronidación (isavuconazol):* para tratar infecciones fúngicas, (*telmisartán*): antihipertensivo.
- *Posibles interacciones (probenecid):* disminuye el ácido úrico para el tratamiento de gota y artritis gotosa.

Vacunas de organismos vivos

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.

Donación de sangre

No debe donar sangre durante el tratamiento con CellCept y por al menos 6 semanas después de su finalización.

Donación de semen

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y por al menos 90 días después de la discontinuación de CellCept.

Administración de CellCept con alimentos y bebidas

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

Embarazo, fertilidad y lactancia

Anticoncepción en mujeres que toman CellCept

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz. Esto incluye:

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

Consulte con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Éste dependerá de su situación personal. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios ya que esto reducirá el riesgo de embarazo no intencionado. **Consulte con su médico lo antes posible si cree que su método anticonceptivo puede no haber sido efectivo o si ha olvidado tomar la píldora anticonceptiva.**

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

- Es 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 (salpingooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

Anticoncepción en hombres que toman CellCept

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato mofetil. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Por ello, se recomiendan las siguientes medidas de precaución si usted es un paciente sexualmente activo o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos fiables durante su tratamiento y durante al menos 90 días después de dejar de tomar CellCept.

Si usted es un paciente sexualmente activo y está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales.

Embarazo y lactancia

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

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

Si se queda embarazada durante el tratamiento con micofenolato mofetil debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo, siga tomando CellCept hasta que vea a su médico.

Embarazo

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (45% a un 49%) y daños graves en el bebé no nacido (23% al 27%). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida [donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente]). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada, debe tener dos resultados negativos en las pruebas de embarazo realizadas en sangre o en orina antes de empezar el tratamiento con CellCept. Se recomienda que la segunda prueba se realice a los 8 a 10 días después de la primera. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurarse que no lo está y solo podrá recibir CellCept si las pruebas tienen resultado negativo.

Consulte con su médico inmediatamente en caso de quedar embarazada.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

CellCept puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debe tener precaución cuando conduzca o use máquinas si experimenta reacciones adversas a medicamentos tales como, somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante el tratamiento con CellCept.

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. Para los distintos tipos de trasplantes, el tratamiento continuará hasta que sea necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

CellCept 250 mg cápsulas duras

- ***Trasplante de riñón***

Adultos

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

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

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

- ***Trasplante de corazón***

Adultos

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

Niños

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

- ***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.

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

- ***Trasplante de corazón***

Adultos

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

Niños

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

- ***Trasplante de hígado***

Adultos

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

Niños

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

CellCept 250 mg cápsulas duras y/o CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

- ***Nefritis lúpica***

Pacientes adultos

- La dosis habitual es de 250 a 1.000 mg, administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

Su médico ajustará la dosis de acuerdo a su edad y los síntomas que presente (hasta un máximo de 3.000 mg por día).

Niños

- La dosis habitual es de 150 a 600 mg/m², administrada por vía oral dos veces al día cada 12 horas luego de las comidas.

Su médico ajustará la dosis de acuerdo a su edad y los síntomas que presente (hasta un máximo de 2.000 mg por día). Por lo general, al iniciar el tratamiento le administrarán corticosteroides junto con CellCept.

Toma de este medicamento

CellCept 250 mg cápsulas duras

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

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

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente.

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

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

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

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

Si toma más CellCept del que debiera

Si toma o cree que ha tomado más CellCept del que debiera, consulte con su médico o concurra al Hospital inmediatamente.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217), indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar CellCept

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

Si interrumpe el tratamiento con CellCept

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

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Consulte con su médico inmediatamente si nota cualquiera de las siguientes reacciones adversas 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).

Reacciones adversas frecuentes

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos (leucopenia) o rojos (anemia) en la sangre, sepsis, infección (infecciones oportunistas), náuseas, dolor abdominal, dispepsia 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 reacciones adversas es más probable en niños que en adultos. Estos incluyen diarrea, sepsis, disminución de los glóbulos blancos (leucopenia) y rojos (anemia) en sangre e infección.

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. Las infecciones más graves fueron sepsis y peritonitis. En las infecciones oportunistas más frecuentes se incluyen aquellas que afectan al cerebro, piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

Tumores malignos

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

Otras reacciones adversas

Se pueden presentar diversas reacciones adversas de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estas 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.

Otras reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en pacientes tratados con CellCept son:

Infecciones e infestaciones

- Infecciones (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias).
- Sepsis.
- Peritonitis.

Tumores benignos, malignos y no especificados

- Tumor benigno o maligno de piel.
- Cáncer cutáneo.
- Tumor maligno del ganglio linfático (linfoma).
- Crecimiento excesivo de las células del sistema linfático (trastorno linfoproliferativo).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Disminución de los glóbulos rojos (anemia).
- Hematomas.
- Aumento del número de leucocitos en la sangre (leucocitosis).
- Disminución del número de leucocitos en la sangre (leucopenia).
- Disminución de los tres tipos de células sanguíneas (pancitopenia).
- Pseudolinfoma.

- Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo (trombocitopenia).
- Falta de producción de glóbulos rojos en la médula ósea (aplasia pura de células rojas).
- Insuficiencia de la médula ósea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Exceso de ácidos en los tejidos y en la sangre (acidosis).
- Aumento de la cantidad normal de colesterol en la sangre (hipercolesterolemia).
- Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre (hiperglucemia).
- Niveles de potasio más alto (hiperpotasemia) y más bajo (hipopotasemia) de lo normal en sangre.
- Niveles elevados de partículas de grasa en la sangre (hiperlipidemia).
- Nivel de calcio en la sangre inferior al normal (hipocalcemia).
- Nivel bajo de magnesio en la sangre (hipomagnesemia).
- Bajo nivel de fosfato en la sangre (hipofosfatemia).
- Disminución de peso.

Trastornos psiquiátricos

- Confusión.
- Depresión.
- Dificultad para dormir (insomnio).

Trastornos del sistema nervioso

- Mareos.
- Dolor de cabeza (cefalea).
- Tensión inusual o aumento del tono muscular (hipertonía).
- Sensación de cosquilleo, calor o frío en la piel (parestesia).
- Somnolencia.
- Temblor.

Trastornos cardíacos

- Taquicardia.

Trastornos vasculares

- Presión sanguínea alta (hipertensión) o baja (hipotensión).
- Formación de un coágulo sanguíneo en una vena (trombosis venosa).
- Lesión de vasos linfáticos que produce una estructura quística (linfocele).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Tos.
- Sensación de falta de aliento y dificultad para respirar (disnea).
- Acumulación de líquido entre los pulmones y el tórax (derrame pleural).
- Dilatación de los bronquios (bronquiectasia).
- Inflamación o cicatrización de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial).
- Cicatrización del tejido profundo de los pulmones (fibrosis pulmonar).

Trastornos gastrointestinales

- Dolor abdominal.
- Colitis.
- Estreñimiento.
- Disminución del apetito.
- Diarrea.
- Indigestión (dispepsia).
- Inflamación del esófago (esophagitis).
- Flatulencia.
- Gastritis.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Úlcera gastrointestinal.
- Oclusión del intestino (íleo).
- Náuseas.
- Inflamación de la mucosa bucal (estomatitis).
- Vómitos.
- Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

- Aumento de fosfatasa alcalina y de lactato deshidrogenasa en sangre, y aumento de enzimas hepáticas.
- Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Pérdida de pelo (alopecia).
- Erupción cutánea (*rash*).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Dolor de las articulaciones (artralgia).
- Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

- Aumento de creatinina y urea en sangre.
- Presencia de sangre en la orina (hematuria).

Trastornos del sistema inmunológico

- Hipersensibilidad.
- Baja concentración de los anticuerpos (inmunoglobulinas) en la sangre, lo que provoca inmunodeficiencia (hipogammaglobulinemia).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

- Pérdida de energía (astenia).
- Escalofríos.
- Exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo que, en ocasiones, tiene el aspecto de una hinchazón blanda (edema).

- Desplazamiento de un órgano interno o de un tejido fuera de la cavidad o estructura que lo contiene (hernia).
- Malestar.
- Dolor musculoesquelético como mialgia y dolor de cuello y espalda.
- Fiebre.

Informe a su médico, si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción no mencionada en esta *Información para el Paciente*. Sin embargo, no deje de tomar el medicamento, a menos que lo haya consultado previamente con su médico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

CellCept 250 mg cápsulas duras

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

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CellCept 250 mg cápsulas duras

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

Composición de CellCept 500 mg comprimidos recubiertos

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

Aspecto de CellCept 250 mg cápsulas duras y contenido del envase

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

Aspecto de CellCept 500 mg comprimidos recubiertos y contenido del envase

- 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:

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

Por: Delpharm Milano S.R.L.
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

CellCept 500 mg comprimidos recubiertos:

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

Por: Recipharm Leganés S.L.U.
Poligono Industrial de Leganes
Madrid, España

o

Delpharm Milano S.R.L.
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

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)**

Fecha de última revisión: setiembre 2020.

NI (NL [NI2020-0015] según PMDA-Japón)+ RI+ANMAT (Rta 2° corte de plazo+Nvo link RA)+CDS: 14.0C+T2017-0284(250mg)+T2017-0283(500mg)+T2016-0463(500 mg).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55821971 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.14 16:11:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.14 16:11:50 -03:00