

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

Mofilet comprimidos recubiertos 500 mg (Micofenolato mofetilo) ~~Tilomed 500 mg comprimidos recubiertos~~

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo

Para la lista completa de excipientes vea la sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos de color púrpura, en forma de cápsula, lisos por ambos lados.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1. Indicaciones terapéuticas**

El micofenolato mofetilo está indicado para la prevención del rechazo agudo de órganos, así como para tratar el rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal.

El micofenolato mofetilo está indicado para la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. En los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante.

El micofenolato mofetilo está indicado para la prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

El micofenolato mofetilo debe utilizarse siempre concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

~~en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo de trasplantes agudos en pacientes que reciben trasplantes alogénicos renales, cardíacos o hepáticos.~~

**4.2. Posología y método de administración**

El tratamiento con micofenolato mofetilo debe ser iniciado y mantenido por especialistas en trasplante debidamente calificados.

PosologíaDosis habitual para la prevención del rechazo renal

En los receptores de un trasplante renal se recomienda una dosis oral o i.v. de 1 g (duración de la perfusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g). Aunque en los estudios clínicos la dosis de 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) fue eficaz y bien tolerada, no demostró ser más eficaz en el trasplante renal. En los pacientes tratados con 2 g/día de Micofenolato mofetilo, el perfil global de seguridad era más favorable que en los que habían recibido 3 g/día.

Dosis habitual para la prevención del rechazo cardíaco

En los receptores de un trasplante cardíaco se recomienda una dosis oral o i.v. de 1,5 g (duración de la perfusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Dosis habitual para la prevención del rechazo hepático

En los receptores de un trasplante hepático se recomienda una dosis i.v. de 1 g (duración de la perfusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) o una dosis oral de 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Dosis habitual para el tratamiento del rechazo renal resistente

Como tratamiento del primer rechazo o del rechazo refractario se recomienda una dosis oral o i.v. de 1,5 g (duración de la perfusión: NO MENOS DE 2 HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 3 g).

Administración oral

La dosis inicial de Micofenolato mofetilo debe administrarse lo antes posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

No se recomienda realizar ningún ajuste de la posología oral en los pacientes receptores de trasplantes.

Insuficiencia renal

En los receptores de un trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aparte del periodo inmediatamente posterior al trasplante o después del tratamiento del rechazo agudo o refractario, deben evitarse dosis >1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes.

No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En los receptores de un trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no se recomienda ajustar la dosis.

No existen datos sobre receptores de un trasplante cardíaco ni sobre pacientes con nefritis lúpica con una enfermedad grave del parénquima hepático.

Pacientes con neutrocitopenia

En caso de neutrocitopenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10<sup>3</sup>/μl), debe interrumpirse la administración de Micofenolato mofetilo o reducirse la dosis.

Uso en el trasplante renal

**Adultos**

~~El micofenolato mofetilo oral debe iniciarse dentro de las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes con trasplante renal es de 1 g administrado dos veces al día (2 g de dosis diaria).~~

**Población pediátrica de 2 a 18 años**

~~La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup> administrada por vía oral dos veces al día (hasta un máximo de 2 g diarios). Este medicamento sólo debe prescribirse a pacientes con una superficie corporal superior a 1,5 m<sup>2</sup>, a una dosis de 1 g dos veces al día (2~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)

~~g de dosis diaria). Dado que algunas reacciones adversas se producen con mayor frecuencia en este grupo de edad (véase la sección 4.8) en comparación con los adultos, puede ser necesario reducir o interrumpir temporalmente la dosis; para ello habrá que tener en cuenta factores clínicos pertinentes, incluida la gravedad de la reacción.~~

#### **~~Población pediátrica < 2 años~~**

~~Los datos sobre seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son limitados. Estos son insuficientes para hacer recomendaciones de dosificación y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.~~

#### **~~Uso en el trasplante cardíaco~~**

##### **~~Adultos~~**

~~El micofenolato mofetilo oral debe iniciarse dentro de los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes con trasplante cardíaco es de 1.5 g administrado dos veces al día (3 g de dosis diaria).~~

#### **~~Población pediátrica:~~**

~~No se dispone de datos sobre los pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.~~

#### **~~Uso en el trasplante hepático~~**

##### **~~Adultos~~**

~~El micofenolato mofetilo intravenoso debe administrarse durante los cuatro primeros días posteriores al trasplante hepático, y el micofenolato mofetilo oral debe iniciarse tan pronto como pueda tolerarse. La dosis oral recomendada en los pacientes con trasplante hepático es de 1.5 g administrados dos veces al día (3 g de dosis diaria).~~

#### **~~Población pediátrica:~~**

~~No se dispone de datos sobre los pacientes pediátricos con trasplante hepático.~~

#### **~~Uso en poblaciones especiales~~**

##### **~~Ancianos~~**

~~La dosis recomendada de 1 g administrada dos veces al día para los pacientes de trasplante renal y 1.5 g dos veces al día para los pacientes de trasplante cardíaco o hepático es apropiada para los ancianos.~~

#### **~~Insuficiencia renal:~~**

~~En los pacientes de trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), fuera del período inmediatamente posterior al trasplante, deben evitarse las dosis superiores a 1 g administradas dos veces al día. Estos pacientes también deben ser observados cuidadosamente. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que experimentan un retraso en la función del injerto renal después de la operación (véase la sección 5.2). No se dispone de datos sobre los pacientes de trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.~~

#### **~~Insuficiencia hepática grave~~**

~~No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de trasplante renal con enfermedad parenquimatosa hepática grave. No se dispone de datos sobre los pacientes de trasplante cardíaco con enfermedad parenquimatosa hepática grave.~~

#### **~~Tratamiento durante los episodios de rechazo~~**

~~El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. El rechazo de un trasplante renal no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el micofenolato mofetilo. No existe una base para el ajuste de la dosis de micofenolato mofetilo después de un rechazo de trasplante cardíaco. No se dispone~~

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

~~de datos farmacocinéticos durante el rechazo de un trasplante hepático.~~

#### **~~Población pediátrica:~~**

~~No se dispone de datos sobre el tratamiento del primer rechazo o del rechazo refractario en pacientes pediátricos con trasplantes.~~

#### Método de administración

Administración oral.

*Precauciones que deben tomarse antes de manejar o administrar el producto medicinal.*

Dado que el micofenolato mofetilo ha demostrado efectos teratogénicos en ratas y conejos, las tabletas de micofenolato mofetilo no deben ser trituradas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- El micofenolato mofetilo no debe ser dado a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1. Las reacciones de hipersensibilidad al micofenolato mofetilo han sido observadas (véase la sección 4.8).
- El micofenolato mofetilo no debe ser dado a las mujeres en edad reproductiva que no estén tomando anticonceptivos altamente eficaces (véase la sección 4.6).
- El tratamiento de micofenolato mofetilo no debe ser iniciado en mujeres en edad reproductiva sin antes brindar el resultado de una prueba de embarazo para poder descartar el uso no intencional en el embarazo (véase la sección 4.6).
- El micofenolato mofetilo no debe ser usado durante el embarazo a menos de que no exista un tratamiento alternativo para prevenir el rechazo del trasplante (véase la sección 4.6).
- El micofenolato mofetilo no debe ser dado a las mujeres que están amamantando (véase la sección 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### Neoplasias

Los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores que implican combinaciones de productos medicinales, incluido el micofenolato mofetilo, corren un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas, en particular de la piel (véase la sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Como consejo general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a los rayos ultravioleta debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y de una pantalla solar con un factor de protección elevado.

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el micofenolato mofetilo, corren un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (véase la sección 4.8). Esas infecciones incluyen la reactivación viral latente, como la reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, y las infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva [PML] asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debido a la reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones suelen estar relacionadas con una alta carga inmunosupresora total y pueden conducir a condiciones graves o fatales que los médicos

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

deben considerar en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio del micofenolato mofetilo a un inmunosupresor alternativo dio como resultado que los niveles séricos de IgG volvieran a la normalidad. Los pacientes que toman micofenolato mofetilo y que desarrollan infecciones recurrentes deben hacerse medir las inmunoglobulinas séricas. En los casos de hipogammaglobulinemia sostenida y clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada teniendo en cuenta los potentes efectos citostáticos que el ácido micofenólico tiene sobre los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio del micofenolato mofetilo a otro inmunosupresor resultó en una mejora de los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasia puede estar relacionado con la hipogammaglobulinemia o con un efecto directo en el pulmón. También ha habido informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron fatales (véase la sección 4.8). Se recomienda investigar a los pacientes que desarrollan síntomas pulmonares persistentes, como la tos y la disnea.

### La sangre y el sistema inmunológico

Los pacientes que reciben micofenolato mofetilo deben ser monitoreados para detectar neutropenia, que puede estar relacionada con el micofenolato mofetilo mismo, medicamentos concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estas causas. Los pacientes que toman micofenolato de mofetilo deben hacerse un recuento sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente durante el primer año. Si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), puede ser apropiado interrumpir o discontinuar el micofenolato mofetilo.

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. Se desconoce el mecanismo de la PRCA inducida por el micofenolato mofetilo. El PRCA puede resolverse con la reducción de la dosis o el cese de la terapia con micofenolato mofetilo. Los cambios en la terapia con micofenolato mofetilo sólo deben realizarse bajo la supervisión adecuada en los receptores de trasplantes para minimizar el riesgo de rechazo del injerto (véase la sección 4.8).

Se debe instruir a los pacientes que reciben micofenolato mofetilo para que informen inmediatamente de cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, sangrado o cualquier otra manifestación de insuficiencia de la médula ósea.

Debe advertirse a los pacientes que, durante el tratamiento con micofenolato mofetilo, las vacunas pueden ser menos eficaces y debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase la sección 4.5). La vacunación contra la gripe puede ser de utilidad. Los prescriptores deben consultar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

### Gastrointestinal

El micofenolato mofetilo ha sido asociado con una incidencia elevada de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. El micofenolato mofetilo debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades del sistema digestivo activas y serias.

El micofenolato mofetilo es un inhibidor de IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa). Por lo tanto, debe evitarse en pacientes con una rara deficiencia hereditaria de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe tener cuidado al cambiar el tratamiento combinado de regímenes que contienen inmunosupresores, que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA, por ejemplo la ciclosporina, a otros que no tienen este efecto, por ejemplo el tacrolimus, el sirolimus, el belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios en la exposición al MPA. Los medicamentos que interfieren con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) deben utilizarse con precaución debido a su potencial para reducir el nivel plasmático y la eficacia del micofenolato mofetilo (véase también la sección 4.5). La vigilancia farmacológica terapéutica de la MPA puede ser apropiada cuando se cambia el tratamiento combinado (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 recomienda que el micofenolato mofetilo no se administre de manera concomitante con la azatioprina porque no se ha estudiado esa administración concomitante.

No se ha establecido la relación riesgo/beneficio del micofenolato mofetilo en combinación con el sirolimus (véase también la sección 4.5).

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de sufrir efectos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad invasiva de los tejidos por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes (véase la sección 4.8).

Efectos teratogénicos

El micofenolato es un poderoso teratógeno humano. Se ha informado de abortos espontáneos (tasa del 45% al 49%) y malformaciones congénitas (tasa estimada del 23% al 27%) tras la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, el micofenolato mofetilo está contraindicado en el embarazo a menos que no haya tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes femeninas con potencial de procrear deben ser conscientes de los riesgos y seguir las recomendaciones que figuran en la sección 4.6. (por ejemplo, métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo) antes, durante y después de la terapia con micofenolato mofetilo. Los médicos deben asegurarse de que las mujeres que toman micofenolato comprendan el riesgo de daño al bebé, la necesidad de una anticoncepción eficaz y la necesidad de consultar inmediatamente a su médico si existe la posibilidad de un embarazo.

Anticonceptivos (véase la sección 4.6)

Debido a las sólidas pruebas clínicas que muestran un alto riesgo de aborto y de malformaciones congénitas cuando se utiliza el micofenolato mofetilo en el embarazo, deben tomarse todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres con potencial de procrear deben utilizar por lo menos una forma de anticoncepción fiable (véase la sección 4.3) antes de iniciar la terapia con micofenolato mofetilo, durante la terapia y durante seis semanas después de interrumpirla; a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se prefieren dos formas complementarias de anticoncepción simultáneamente para reducir al mínimo la posibilidad de fracaso del anticonceptivo y de embarazo no deseado.

Para el asesoramiento sobre anticoncepción para hombres, véase la sección 4.6.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

#### Materiales educativos

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal al micofenolato y proporcionar información adicional de seguridad importante, el titular de la autorización de comercialización proporcionará material educativo a los profesionales de la salud. El material educativo reforzará las advertencias sobre la teratogenicidad del micofenolato, proporcionará consejos sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y orientación sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe dar información completa a los pacientes sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención del embarazo a las mujeres en edad fértil y, según proceda, a los pacientes varones.

#### Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o durante al menos 6 semanas después de la suspensión del micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante la terapia o durante los 90 días posteriores a la suspensión del micofenolato.

#### **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

##### Aciclovir

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de aciclovir cuando se administró micofenolato mofetilo con aciclovir en comparación con la administración de aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) (el MPAG aumentó en un 8%) fueron mínimos y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG aumentan en presencia de insuficiencia renal, al igual que las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato mofetilo y el aciclovir, o sus progenitores, por ejemplo, el valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se produzcan nuevos aumentos de las concentraciones de ambas sustancias.

##### Los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones (PPI)

Se ha observado una menor exposición a los MPA cuando se han administrado antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e PPI, incluidos el lansoprazol y el pantoprazol, con micofenolato mofetilo. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes o las tasas de pérdida de injertos entre los pacientes con micofenolato mofetilo que tomaban PPI y los pacientes con micofenolato mofetilo que no tomaban PPI, no se observaron diferencias significativas. Estos datos apoyan la extrapolación de este hallazgo a todos los antiácidos porque la reducción de la exposición cuando el micofenolato mofetilo fue coadministrado con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando el micofenolato mofetilo fue coadministrado con PPI.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Se debe tener precaución con los medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia del micofenolato mofetilo.

##### *Colestiramina*

Tras la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos normales pretratados con 4 g de TID de colestiramina durante 4 días, hubo una reducción del 40% en el AUC de MPA (véase la sección 4.4 y la sección 5.2). Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido a la posibilidad de reducir la eficacia del micofenolato mofetilo

##### *Ciclosporina A*

La farmacocinética de la Ciclosporina A (CsA) no se ve afectada por el micofenolato mofetilo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Por el contrario, si se interrumpe el tratamiento de CsA concomitante, se debe esperar un aumento de la AUC de MPA de alrededor del 30%. El CsA interfiere con el reciclaje enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de las exposiciones al MPA del 30 al 50% en los pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA en comparación con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis similares de micofenolato mofetilo (véase también la sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición al MPA cuando se cambia a los pacientes de CsA a uno de los inmunosupresores que no interfiere con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan las bacterias productoras de  $\beta$ -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, las clases de antibióticos aminoglucósidos, cefalosporina, fluoroquinolona y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de la MPAG/MPA, lo que conduce a una reducción de la exposición sistémica a la MPA. Se dispone de información sobre los siguientes antibióticos:

*Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico*

Se han notificado reducciones de las concentraciones de MPA previas a la dosis (en artesa) de alrededor del 50% en los receptores de trasplantes renales en los días inmediatamente posteriores al comienzo de la administración de ciprofloxacino o amoxicilina oral más ácido clavulánico. Este efecto tendía a disminuir con el uso continuado de antibióticos y a cesar a los pocos días de la suspensión de estos. El cambio en el nivel de predosis puede no representar con exactitud los cambios en la exposición general a MPA. Por lo tanto, normalmente no debería ser necesario un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar una estrecha vigilancia clínica durante la combinación y poco después del tratamiento con antibióticos.

*Norfloxacino y metronidazol*

En los voluntarios sanos no se observó ninguna interacción significativa cuando el micofenolato mofetilo se administró simultáneamente con norfloxacino o metronidazol por separado. Sin embargo, la combinación de norfloxacino y metronidazol redujo la exposición al MPA en aproximadamente un 30% después de una sola dosis de micofenolato mofetilo.

*Trimetoprima/sulfametoxazol*

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán) La administración concomitante de medicamentos que afectan a la glucuronidación del MPA puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran estos medicamentos de forma concomitante con el micofenolato mofetilo.

*Isavuconazol*

Se observó un aumento del MPA AUC<sub>0-∞</sub> del 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

*Telmisartán*

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una disminución de aproximadamente el 30% de las concentraciones de MPA. El telmisartán modifica la eliminación de MPA al aumentar la expresión de los gamma PPAR (gamma de receptores activados por proliferadores peroxisomales), lo que a su vez resulta en una mayor expresión y actividad de UGT1A9. Al comparar las tasas de rechazo de trasplantes, las tasas de pérdida de injertos o los perfiles de eventos adversos entre pacientes con micofenolato mofetilo con y sin medicación concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de la interacción farmacocinética entre medicamentos.

Ganciclovir



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

Sobre la base de los resultados de un estudio de administración de una sola dosis de las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso y los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (véase la sección 4.2) y el ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos agentes (que compiten por los mecanismos de la secreción tubular renal) dará lugar a aumentos de la concentración de MPAG y ganciclovir. No se prevé ninguna alteración sustancial de la farmacocinética del MPA y no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. En los pacientes con insuficiencia renal en los que se administren conjuntamente micofenolato mofetilo y ganciclovir o sus fármacos, por ejemplo, valganciclovir, deben observarse las recomendaciones de dosis para el ganciclovir y los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente.

#### Anticonceptivos orales

La farmacocinética y la farmacodinámica de los anticonceptivos orales no se vieron afectadas por la administración conjunta de micofenolato mofetilo (véase también la sección 5.2).

#### Rifampicina

En los pacientes que no tomaban también ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y rifampicina dio lugar a una disminución de la exposición al MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) del 18% al 70%. Se recomienda vigilar los niveles de exposición a los MPA y ajustar las dosis de micofenolato mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de manera concomitante.

#### Sevelamer

Se observó una disminución del MPA  $C_{max}$  y del  $AUC_{0-12h}$  en un 30% y un 25%, respectivamente, cuando se administró micofenolato mofetilo de forma concomitante con sevelamer sin ninguna consecuencia clínica (es decir, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar el micofenolato mofetilo al menos una hora antes o tres horas después de la ingesta de sevelamer para minimizar el impacto en la absorción de MPA. No hay datos sobre el micofenolato mofetilo con aglutinantes de fosfato aparte de sevelamer.

#### Tacrolimus

En los pacientes de trasplante hepático iniciados con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y el  $C_{max}$  del MPA, el metabolito activo del micofenolato mofetilo, no se vieron afectados significativamente por la administración conjunta con el tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente el 20% en el AUC del tacrolimus cuando se administraron múltiples dosis de micofenolato mofetilo (1.5 g BID) a pacientes con trasplante hepático que tomaban tacrolimus. Sin embargo, en los pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no parecía estar alterada por el micofenolato mofetilo (véase también la sección 4.4).

#### Vacunas vivas

Las vacunas vivas no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmunológica deficiente. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (véase también 4.4).

#### Población pediátrica:

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

#### Interacción potencial

La coadministración de probenecida con micofenolato mofetilo en los monos eleva el AUC plasmático de la MPAG en tres veces. Así, otras sustancias que se sabe que sufren secreción tubular renal pueden competir con la MPAG y, por lo tanto, elevar las concentraciones plasmáticas de la MPAG o de la otra sustancia que sufre secreción tubular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

**4.6. Embarazo y lactancia**Mujeres en edad reproductiva

Debe evitarse el embarazo mientras se toma micofenolato. Por lo tanto, las mujeres con potencial de procrear deben utilizar al menos un método anticonceptivo fiable (véase la sección 4.3) antes de iniciar la terapia con micofenolato mofetilo, durante la terapia y durante seis semanas después de interrumpirla, a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se prefieren dos formas complementarias de anticoncepción simultáneamente.

Embarazo

El micofenolato mofetilo está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. El tratamiento de no debe ser iniciado sin antes brindar el resultado de una prueba de embarazo para poder descartar el uso no intencional en el embarazo (véase la sección 4.3).

Las pacientes femeninas con potencial reproductivo deben ser conscientes del mayor riesgo de pérdida de embarazo y de malformaciones congénitas al principio del tratamiento y deben recibir asesoramiento sobre la prevención del embarazo y la planificación.

Antes de iniciar el tratamiento con micofenolato mofetilo, las mujeres con potencial reproductivo deben someterse a dos pruebas de embarazo negativas en suero u orina con una sensibilidad de al menos 25mIU/ml para excluir la exposición involuntaria del embrión al micofenolato. Se recomienda que la segunda prueba se realice entre 8 y 10 días después de la primera. En el caso de los trasplantes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas con un intervalo de 8 a

10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en que se dispone de los órganos para el trasplante), debe realizarse una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y una prueba adicional 8 a 10 días después. Las pruebas de embarazo deben repetirse según sea clínicamente necesario (por ejemplo, después de que se informe de cualquier brecha en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo deben discutirse con la paciente. Se debe instruir a las pacientes para que consulten a su médico inmediatamente si se produce un embarazo.

El micofenolato es un poderoso teratógeno humano, con un mayor riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en el 45 al 49% de las mujeres embarazadas expuestas al micofenolato mofetilo, en comparación con una tasa notificada de entre el 12 y el 33% en los pacientes con trasplante de órganos sólidos tratados con inmunosupresores distintos del micofenolato mofetilo.
- Según los informes de la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas al micofenolato mofetilo durante el embarazo (en comparación con 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y aproximadamente del 4 al 5% de los nacidos vivos en los receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados con inmunosupresores distintos del micofenolato mofetilo).

Se han observado malformaciones congénitas, incluidos informes de malformaciones múltiples, en niños de pacientes expuestos al micofenolato mofetilo durante el embarazo en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones fueron las más frecuentes:

- Anomalías del oído (por ejemplo, oído externo anormalmente formado o ausente), atresia del canal auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas;

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

- Anomalías del ojo (por ejemplo, coloboma);
- Enfermedades cardíacas congénitas como defectos del tabique auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo, polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueoesofágicas (por ejemplo, atresia esofágica);
- Malformaciones del sistema nervioso, como la espina bífida;
- Anomalías renales.

Además, ha habido informes aislados de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia;
- quiste congénito del plexo coroideo;
- agenesia del septum pellucidum;
- agenesia del nervio olfativo.

Los estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva (véase la sección 5.3).

#### Lactancia materna

Se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se sabe si esta sustancia se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños amamantados, está contraindicado en las madres lactantes (véase la sección 4.3).

#### Hombres

Las limitadas pruebas clínicas no indican un aumento del riesgo de malformaciones o de aborto tras la exposición paterna al micofenolato mofetilo.

El MPA es un teratógeno poderoso. No se sabe si el MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos de animales muestran que la cantidad máxima de MPA que podría transferirse potencialmente a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. Se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico en estudios con animales en concentraciones que superan las exposiciones terapéuticas humanas sólo por pequeños márgenes, de manera que no puede excluirse completamente el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides.

Por consiguiente, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes varones sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen un anticonceptivo fiable durante el tratamiento del paciente varón y durante al menos 90 días después de la suspensión del micofenolato mofetilo. Los pacientes varones con potencial reproductivo deben ser conscientes y discutir con un profesional de la salud calificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

El micofenolato mofetilo tiene una influencia moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

El micofenolato mofetilo puede causar somnolencia, confusión, mareos, temblores o hipotensión, por lo que se aconseja a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)

#### 4.8. Efectos no deseados

##### Resumen del perfil de seguridad

Se calcula que un total de 1,557 pacientes recibieron micofenolato mofetilo durante cinco ensayos clínicos en la prevención del rechazo agudo de órganos. De ellos, 991 se incluyeron en los tres estudios renales, 277 se incluyeron en un estudio hepático y 289 se incluyeron en un estudio cardíaco. La azatioprina fue el comparador utilizado en los estudios hepáticos y cardíacos y en dos de los estudios renales, mientras que el otro estudio renal fue controlado con placebo. Los pacientes de todos los brazos del estudio también recibieron ciclosporina y corticoesteroides. Los tipos de reacciones adversas reportadas durante la post-comercialización con micofenolato mofetilo son similares a las observadas en los estudios controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático.

La diarrea, la leucopenia, la sepsis y los vómitos fueron algunas de las reacciones adversas más comunes y/o graves asociadas con la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides. Hay pruebas de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones (véase la sección 4.4).

##### *Lista tabulada de reacciones adversas*

Las reacciones adversas a los medicamentos (ADR) de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización se enumeran en el cuadro 1, por grupo sistémico MedDRA (SOC) junto con sus frecuencias. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa a los medicamentos se basa en la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ) y muy raro ( $< 1/10,000$ ). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de ciertas ADR en las distintas indicaciones de trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes de trasplante renal, hepático y cardíaco.

**Cuadro 1 Resumen de las reacciones adversas a los medicamentos que se producen en los pacientes tratados con micofenolato mofetilo comunicadas en los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización**

Reacción adversa a los medicamentos (MedDRA) Grupo Sistémico	Trasplante renal n = 991	Trasplante hepático n = 277	Trasplante cardíaco n = 289
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones bacterianas	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Infecciones fúngicas	Común	Muy Común	Muy Común
Infecciones por protozoos	Poco común	Poco común	Poco común
Infecciones virales	Muy Común	Muy Común	Muy Común
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>			
Neoplasia benigna de la piel	Común	Común	Común
Linfoma	Poco común	Poco común	Poco común
Trastorno linfoproliferativo	Poco común	Poco común	Poco común

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Neoplasia	Común	Común	Común
Cáncer de la piel	Común	Poco común	Común
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>			
Anemia	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Aplasia pura de células rojas	Poco común	Poco común	Poco común
Fallo de la médula ósea	Poco común	Poco común	Poco común
Equimosis	Común	Común	Muy Común
Leucocitosis	Común	Muy Común	Muy Común
Leucopenia	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Pancitopenia	Común	Común	Poco común
Pseudolinfoma	Poco común	Poco común	Común
Trombocitopenia	Común	Muy Común	Muy Común
<b>Trastornos de metabolismo y de la nutrición</b>			
Acidosis	Común	Común	Muy Común
Hipercolesterolemia	Muy Común	Común	Muy Común
Hiperglucemia	Común	Muy Común	Muy Común
Hipercalcemia	Común	Muy Común	Muy Común
Hiperlipidemia	Común	Común	Muy Común
Hipocalcemia	Común	Muy Común	Común
Hipocalemia	Común	Muy Común	Muy Común

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Hipomagnesemia	Común	Muy Común	Muy Común
Hipofosfatemia	Muy Común	Muy Común	Común
Hiperuricemia	Común	Común	Muy Común
Gota	Común	Común	Muy Común
Disminución de peso	Común	Común	Común
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Estado de confusión	Común	Muy Común	Muy Común
Depresión	Común	Muy Común	Muy Común
Insomnio	Común	Muy Común	Muy Común
Agitación	Poco común	Común	Muy Común
Ansiedad	Común	Muy Común	Muy Común
Pensar de forma anormal	Poco común	Común	Común
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	Común	Muy Común	Muy Común
Dolor de cabeza	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Hipertonía	Común	Común	Muy Común
Parestesia	Común	Muy Común	Muy Común
Somnolencia	Común	Común	Muy Común
Temblores	Común	Muy Común	Muy Común
Convulsiones	Común	Común	Común
Disgeusia	Poco común	Poco común	Común
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Taquicardia	Común	Muy Común	Muy Común
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Hipotensión	Común	Muy Común	Muy Común
Linfocele	Poco común	Poco común	Poco común
Trombosis venosa	Común	Común	Común
Vasodilatación	Común	Común	Muy Común
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Bronquiectasia	Poco común	Poco común	Poco común
Tos	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Disnea	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Enfermedad pulmonar	Poco común	Muy Raro	Muy Raro

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

intersticial			
--------------	--	--	--

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Derrame pleural	Común	Muy Común	Muy Común
Fibrosis pulmonar	Muy Raro	Poco común	Poco común
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Distensión abdominal	Común	Muy Común	Común
Dolor abdominal	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Colitis	Común	Común	Común
Estreñimiento	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Disminución del apetito	Común	Muy Común	Muy Común
Diarrea	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Dispepsia	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Esofagitis	Común	Común	Común
Eructación	Poco común	Poco común	Común
Flatulencia	Común	Muy Común	Muy Común
Gastritis	Común	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal	Común	Común	Común
Úlcera gastrointestinal	Común	Común	Común
Hiperplasia gingival	Común	Común	Común
Íleo	Común	Común	Común
Ulceración de la boca	Común	Común	Común
Náuseas	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Pancreatitis	Poco común	Común	Poco común
Estomatitis	Común	Común	Común
Vómitos	Muy Común	Muy Común	Muy Común
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Hipersensibilidad	Poco común	Común	Común
Hipogammaglobulinemia	Poco común	Muy Raro	Muy Raro
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Común	Común	Común
Aumento de lactato deshidrogenasa en la sangre	Común	Poco común	Muy Común
Aumento de la enzima hepática	Común	Muy Común	Muy Común
Hepatitis	Común	Muy Común	Poco común



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Hiperbilirrubinemia	Común	Muy Común	Muy Común
---------------------	-------	-----------	-----------

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

Ictericia	Poco común	Común	Común
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Acné	Común	Común	Muy Común
Alopecia	Común	Común	Común
Sarpullido	Común	Muy Común	Muy Común
Hipertrofia de la piel	Común	Común	Muy Común
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Artralgia	Común	Común	Muy Común
Debilidad muscular	Común	Común	Muy Común
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Aumento de la creatinina en la sangre	Común	Muy común	Muy Común
Aumento de la urea en la sangre	Poco común	Muy Común	Muy Común
Hematuria	Muy Común	Común	Común
Insuficiencia renal:	Común	Muy Común	Muy Común
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Astenia	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Escalofríos	Común	Muy Común	Muy Común
Edema	Muy Común	Muy Común	Muy Común
Hernia	Común	Muy Común	Muy Común
Malestar general	Común	Común	Común
Dolor	Común	Muy Común	Muy Común
Pirexia	Muy Común	Muy Común	Muy Común

Nota: En los estudios de fase III se trató a 991 (2 g/3 g de micofenolato mofetilo diario), 289 (3 g de micofenolato mofetilo diario) y 277 (2 g IV/3 g de micofenolato mofetilo oral diario) pacientes para la prevención del rechazo en el trasplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente.

*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

*Enfermedades malignas*

Los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores que implican combinaciones de productos medicinales, incluido el micofenolato mofetilo, corren un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas, en particular de la piel (véase la sección 4.4). Los datos de seguridad de tres años en pacientes con trasplantes renales y cardíacos no revelaron ningún cambio inesperado en la incidencia de la enfermedades malignas en comparación con los datos de un año. Los pacientes de trasplante hepático fueron seguidos durante al menos 1 año, pero menos de 3 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

*Infecciones*

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores corren un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas, virales y fúngicas (algunas de las cuales pueden tener un desenlace fatal), incluidas las causadas por agentes oportunistas y la reactivación viral latente. El riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (véase la sección 4.4). Las infecciones más graves fueron la sepsis, la peritonitis, la meningitis, la endocarditis, la tuberculosis y la infección micobacteriana atípica. Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes que recibieron micofenolato mofetilo (2 g o 3 g diarios) con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, seguidos durante al menos 1 año, fueron la mucocutánea por *Candida*, la viremia/síndrome por CMV y el herpes simple.

La proporción de pacientes con viremia/síndrome CMV fue del 13.5%. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el micofenolato mofetilo.

*Trastornos sanguíneos y linfáticos*

Las citopenias, incluidas la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia, son riesgos conocidos asociados con el micofenolato mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (véase la sección 4.4). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia; por consiguiente, se aconseja la vigilancia regular de los pacientes que toman micofenolato mofetilo (véase la sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y de insuficiencia de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han sido mortales.

Se han notificado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (véase la sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger- Huet, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no están asociados con el deterioro de la función de los neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir un "desplazamiento hacia la izquierda" en la madurez de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, lo que puede interpretarse erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunosuprimidos como los que reciben micofenolato mofetilo.

*Trastornos gastrointestinales*

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron las ulceraciones y hemorragias, que son riesgos conocidos asociados con el micofenolato mofetilo. Durante los ensayos clínicos fundamentales se informó comúnmente de úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales a menudo complicadas por hemorragias, así como de hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis. Sin embargo, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron la diarrea, las náuseas y los vómitos. La investigación endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con el micofenolato mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (véase la sección 4.4).

*Hipersensibilidad*

Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, como el edema angioneurótico y la reacción anafiláctica.

*Embarazo, puerperio y condiciones perinatales*

Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestas al micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre, véase la sección 4.6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

*Trastornos congénitos*

Se han observado malformaciones congénitas después de la comercialización en los hijos de pacientes expuestos al micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, véase la sección 4.6.

*Trastornos respiratorios , torácicos y mediastínicos*

Ha habido informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido fatales. También ha habido informes de bronquiectasia en niños y adultos.

*Trastornos del sistema inmunológico*

Se ha notificado una hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*

El edema, incluyendo el periférico, el facial y el escrotal, fue reportado muy comúnmente durante los ensayos pivotaes.

También se informó con mucha frecuencia de dolores musculoesqueléticos como mialgias y dolores de cuello y espalda.

*Poblaciones especiales*

*Población pediátrica:*

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en un estudio clínico, en el que se reclutaron 92 pacientes pediátricos de 2 a 18 años a los que se les administraron 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo por vía oral dos veces al día, fueron por lo general similares a los observados en pacientes adultos a los que se les administró 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día. Sin embargo, los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, en particular en los niños menores de 6 años, en comparación con los adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

*Ancianos*

Los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años) pueden tener generalmente un mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes ancianos que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor combinado, pueden correr un mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluida la enfermedad invasiva de los tejidos por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes.

#### **4.9. Sobredosis**

Se han recibido informes de sobredosis de micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En muchos de esos casos, no se informó de ningún evento adverso. En los casos de sobredosis en los que se notificaron eventos adversos, éstos entran dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se prevé que una sobredosis de micofenolato mofetilo podría dar lugar a una supresión excesiva del sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a las infecciones y a la supresión de la médula ósea (véase la sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debe interrumpir la dosificación de micofenolato mofetilo o reducir la dosis (véase la sección 4.4).

No se esperaría que la hemodiálisis eliminara cantidades clínicamente significativas de MPA

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)

o MPAG. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco (véase la sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ~~agentes~~ Inmunosupresores **selectivos**.

Código ATC L04AA06

#### Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un potente inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa y, por lo tanto, inhibe la vía *de novo* de la síntesis del nucleótido de guanosina sin incorporarse al ADN. Dado que los linfocitos T y B son críticamente dependientes para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías de salvamento, el MPA tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

**Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.**

#### Absorción

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo se somete a una absorción rápida y extensa y a un metabolismo presistémico completo al metabolito activo, el MPA. Como lo demuestra la supresión del rechazo agudo después de un trasplante renal, la actividad inmunosupresora del micofenolato mofetilo está correlacionada con la concentración de MPA. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo oral, basada en el MPA AUC, es del 94% en relación con el micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (MPA AUC) del micofenolato mofetilo cuando se administró en dosis de 1.5 g BID a pacientes con trasplante renal. Sin embargo, el MPA C<sub>max</sub> se redujo en un 40% en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no se puede medir sistemáticamente en el plasma después de la administración oral.

#### Distribución

Como resultado de la recirculación enterohepática, los aumentos secundarios de la concentración de MPA en el plasma suelen observarse aproximadamente de 6 a 12 horas después de la dosis. Una reducción del AUC del MPA de aproximadamente el 40% está asociada a la coadministración de colestiramina (4 g de TID), lo que indica que hay una cantidad significativa de recirculación enterohepática.

El MPA en concentraciones clínicamente relevantes está ligado en un 97% a la albúmina plasmática.

#### Biotransformación

El MPA es metabolizado principalmente por la glucuronil transferasa (isoforma UGT1A9) para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG se convierte de nuevo en MPA libre a través de la recirculación enterohepática. También se forma un acilglucurónido menor (AcMPAG). El AcMPAG es farmacológicamente activo y se sospecha que es responsable de algunos de los efectos secundarios del MMF (diarrea, leucopenia).

#### Eliminación

Una cantidad insignificante de sustancia se excreta como MPA (<1% de la dosis) en la orina.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

La administración oral de micofenolato mofetilo radiomarcado da lugar a la recuperación completa de la dosis administrada, con un 93% de la dosis administrada recuperada en la orina y un 6% recuperada en las heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta en la orina como MPAG.

En las concentraciones encontradas clínicamente, el MPA y el MPAG no se eliminan mediante hemodiálisis. Sin embargo, en concentraciones plasmáticas de MPAG elevadas ( $> 100\mu\text{g/mL}$ ), se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. Al interferir con la recirculación enterohepática de la droga, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina, reducen la AUC de la MPA (véase la sección 4.9).

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

En el período inicial del post-trasplante ( $< 40$  días post-trasplante), los pacientes de trasplante renal, cardíaco y hepático tuvieron AUC de MPA promedio aproximadamente 30% más bajos y  $C_{\text{max}}$  aproximadamente 40% más bajos en comparación con el período tardío del post-trasplante (3 - 6 meses post-trasplante).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal:*

En un estudio de dosis única (6 sujetos/grupo), la media de AUC MPA plasmática observada en sujetos con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular  $< 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) fue entre un 28 y un 75% mayor en relación con la media observada en sujetos sanos normales o sujetos con menores grados de insuficiencia renal. La media de la dosis única de MPAG AUC fue de 3 a 6 veces más alta en los sujetos con insuficiencia renal grave que en los sujetos con insuficiencia renal leve o en los sujetos sanos normales, lo que concuerda con la eliminación renal conocida de la MPAG. No se han estudiado las dosis múltiples de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No se dispone de datos sobre los pacientes de trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

##### *Retraso en la función del injerto renal*

En los pacientes con retraso en la función del injerto renal después del trasplante, la media de MPA  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  fue comparable a la observada en los pacientes post-trasplante sin retraso en la función del injerto. La media de plasma MPAG  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  fue de 2 a 3 veces más alta que la de los pacientes post-trasplante sin función retardada del injerto. Puede haber un aumento transitorio en la fracción libre y la concentración de MPAG plasmática en pacientes con retraso en la función del injerto renal. El ajuste de la dosis de micofenolato mofetilo no parece ser necesario.

##### *Insuficiencia hepática*

En los voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronidación del MPA hepático no se vieron afectados por la enfermedad parenquimatosa hepática. Los efectos de la enfermedad hepática en este proceso probablemente dependen de la enfermedad en particular. Sin embargo, la enfermedad hepática con daño biliar predominante, como la cirrosis biliar primaria, puede mostrar un efecto diferente.

##### *Población pediátrica:*

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 49 pacientes pediátricos con trasplante renal

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**

(de 2 a 18 años) a los que se les administró micofenolato mofetilo de 600 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día. Con esta dosis se obtuvieron valores de MPA AUC similares a los observados en los pacientes adultos con trasplante renal que recibieron micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día en el período inicial y final posterior al trasplante. Los valores de MPA AUC en todos los grupos de edad fueron similares en el período inicial y final posterior al trasplante.

#### *Ancianos*

Se ha comprobado que la farmacocinética del micofenolato mofetilo y sus metabolitos no se altera en los ancianos ( $\geq 65$  años) en comparación con los pacientes de trasplante más jóvenes.

#### *Los pacientes que toman anticonceptivos orales*

Un estudio de la administración conjunta de micofenolato mofetilo (1 g BID) y anticonceptivos orales combinados que contienen etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.15 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otros inmunosupresores) durante 3 ciclos menstruales consecutivos no mostró ninguna influencia clínicamente relevante del micofenolato mofetilo en la acción supresora de la ovulación de los anticonceptivos orales. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta de micofenolato mofetilo (véase también la sección 4.5).

### **5.3. Datos preclínicos de seguridad**

En los modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no era tumorigénico. La dosis más alta probada en los estudios de carcinogenicidad en animales resultó en aproximadamente 2 - 3 veces la exposición sistémica (AUC o C<sub>max</sub>) observada en pacientes con trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día y 1.3 - 2 veces la exposición sistémica (AUC o C<sub>max</sub>) observada en pacientes con trasplante cardíaco a la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos ensayos de genotoxicidad (ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*) demostraron que el micofenolato mofetilo podía causar aberraciones cromosómicas. Estos efectos pueden estar relacionados con el modo de acción farmacodinámico, es decir, la inhibición de la síntesis de nucleótidos en las células sensibles. Otros ensayos *in vitro* para la detección de mutaciones genéticas no demostraron actividad genotóxica.

El micofenolato mofetilo no tuvo efectos en la fertilidad de las ratas macho en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa 2 a 3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día en pacientes con trasplante renal y 1.3 - 2 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día en pacientes con trasplante de corazón. En un estudio sobre la fertilidad y la reproducción en la mujer, realizado en ratas, las dosis orales de 4.5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluidas la oftalmia, la agnathia y la hidrocefalia) en la primera generación de descendientes en ausencia de toxicidad materna. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0.5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para los pacientes con trasplante renal y aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para los pacientes con trasplante cardíaco. No se observaron efectos sobre la fertilidad o los parámetros reproductivos en las madres ni en la generación posterior.

En estudios teratológicos realizados en ratas y conejos, se produjeron resorpciones y malformaciones fetales en ratas a razón de 6 mg/kg/día (incluidas la oftalmia, la agnathia y la hidrocefalia) y en conejos a razón de 90 mg/kg/día (incluidas las anomalías cardiovasculares y renales, como la ectopia cordis y los riñones ectópicos, y la hernia diafragmática y umbilical), en ausencia de toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles equivale

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)

aproximadamente a o menos de 0.5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para los pacientes con trasplante renal y aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para los pacientes con trasplante cardíaco (véase la sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los principales órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, el ratón, el perro y el mono. Estos efectos se produjeron a niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día para los receptores de trasplantes renales. Se observaron efectos gastrointestinales en el perro a niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica a la dosis recomendada. También se observaron efectos gastrointestinales y renales consistentes con la deshidratación en el mono a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalentes o superiores a la exposición clínica). El perfil de toxicidad no clínica del micofenolato mofetilo parece ser coherente con los efectos adversos observados en ensayos clínicos con seres humanos, que ahora proporcionan datos de seguridad de mayor relevancia para la población de pacientes (véase la sección 4.8).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de Excipientes

**Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, óxidos de hierro negro, rojo y amarillo.**

#### **Núcleo del Comprimido**

Celulosa microcristalina

Povidona

Croscarmelosa sódica

Talco

Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento del Comprimido**

Hipromelosa

Dióxido de Titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de Hierro Rojo (E172)

Óxido de Hierro Negro (E172)

Óxido de Hierro Amarillo (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Vida útil

≥ 3 años **almacenado a no más de 25 °C.**

### 6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Este producto medicinal no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

### 6.5. Características y contenido del envase

Blísteres de Dosis Unitaria de Aluminio-PVC en envases de **XX** ~~50, 150 y 250~~ comprimidos recubiertos



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MOFILET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO**  
**MOFETILO)**

~~No se pueden comercializar todos los tamaños de envase~~

**6.6. Precauciones especiales para la eliminación**

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

**~~7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN~~**

~~Tillomed Laboratories Limited~~

~~220 Butterfield, Great Marlings~~

~~Luton~~

~~LU2 8DL~~

~~Reino Unido~~

**~~8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN~~**

~~PL 11311/0551~~

**~~9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE~~**  
**~~LA AUTORIZACIÓN~~**

~~06/02/2018~~

**~~10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO~~**

~~07/08/2020~~