

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CellCept, 250 mg, cápsulas.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas CellCept: oblongas, de color azul/marrón, con la inscripción "CellCept 250" en la tapa de la cápsula y el "logotipo de la Compañía" en el cuerpo de la cápsula.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CellCept debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

Uso en trasplante renal:

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 al día (dosis diaria total = 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al 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 m<sup>2</sup> como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de CellCept cápsulas (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día CellCept cápsulas (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

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

#### Uso en trasplante cardíaco:

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 al día (dosis diaria total = 3 g).

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

#### Uso en trasplante hepático:

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

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en ancianos ( $\geq 65$  años): la dosis recomendada en ancianos es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave: los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo: el ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. 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 tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (ver sección 4.8). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico.

CellCept está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

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

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

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

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 cuál el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

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

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

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

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

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver también sección 4.5).

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio: la absorción del micofenolato mofetilo disminuyó tras su administración con antiácidos.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40% (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

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

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con CellCept y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de CellCept (ver además sección 5.2).

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de Cellcept con ciclosporina redujo la exposición al MPA en un 30-50% en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de Cellcept (ver además sección 4.4).

Sevelamer: la administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la C<sub>max</sub> del MPA y el AUC 0-12 en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Cellcept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de Cellcept con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacin y metronidazol: no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de Cellcept con norfloxacin o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacin y metronidazol combinados redujeron la exposici3n al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis 3nica de Cellcept.

Ciprofloxacino y amoxicilina m3s 3cido clavul3nico: En pacientes que han recibido un trasplante de ri3n, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los d3as inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina m3s 3cido clavul3nico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibi3ticos y suele remitir a los pocos d3as de su suspensi3n. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposici3n global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia cl3nica de disfunci3n del injerto, de forma general no ser3 necesario realizar un cambio en la dosis de Cellcept. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento cl3nico durante todo el tiempo en que se administre la combinaci3n y durante un corto periodo tras la suspensi3n del tratamiento antibi3tico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hep3tico que comenzaron con Cellcept y tacrolimus, el AUC y la C<sub>m3x</sub> del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administraci3n conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis m3ltiples de Cellcept (1,5 g dos veces al d3a) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentraci3n de tacrolimus no pareci3 verse alterada por Cellcept (ver adem3s secci3n 4.4).

Otras interacciones: la administraci3n conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreci3n tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar as3 un aumento de las concentraciones plasm3ticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreci3n tubular.

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver tambi3n secci3n 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Cellcept hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminaci3n del tratamiento con Cellcept (ver secci3n 4.5). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su m3dico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Cellcept durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo m3s adecuado. Cellcept solo se deber3 usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de Cellcept en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones cong3nitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con Cellcept en combinaci3n con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de o3dos, p.ej. carencia del o3do externo/medio o con anomal3a en la formaci3n. Se han notificado casos de abortos espont3neos en pacientes tratados con Cellcept. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver secci3n 5.3).

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Cellcept est3 contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en ni3os lactantes (ver secci3n 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

##### Neoplasias Malignas:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían CellCept (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

##### Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

##### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo 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 al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia, e infección.

##### Pacientes ancianos (≥ 65 años):

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

##### Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

**Reacciones Adversas, Probablemente o Posiblemente Relacionadas con CellCept, Notificadas en Pacientes Tratados con CellCept en los Ensayos Clínicos en Trasplante Renal, Cardíaco y Hepático, cuando se Usa en Asociación con Ciclosporina y Corticosteroides**

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

| Clasificación por órgano y sistema  |                | Reacciones adversas al fármaco  |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones   | Muy frecuentes | Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster  |
|   | Frecuentes     | Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                           | Muy frecuentes | Leucopenia, trombocitopenia, anemia   |
|   | Frecuentes     | Pancitopenia, leucocitosis  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                              | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia  |
| Trastornos psiquiátricos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio   |
| Trastornos del sistema nervioso   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia   |
| Trastornos cardíacos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Taquicardia   |
| Trastornos vasculares   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipotensión, hipertensión, vasodilatación   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                       | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Derrame pleural, disnea, tos  |
| Trastornos gastrointestinales   | Muy frecuentes | Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas  |
|   | Frecuentes     | Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.  |

| Clasificación por órgano y sistema                                |                | Reacciones adversas al fármaco  |
|---|----------------|---|
| Trastornos hepato biliares  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Artralgia   |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Alteración renal  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia   |
| Exploraciones complementarias                                     | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso |

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

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

Los tipos de reacciones adversas notificadas tras la comercialización de CellCept, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen reacciones adversas adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis, ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept. Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con CellCept se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

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

Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

### **4.9 Sobredosis**

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

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (ver sección 4.4).

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 re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC: L04AA06

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo 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 está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con

la co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

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

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

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

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

#### Insuficiencia renal:

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml•min<sup>-1</sup>•1,73 m<sup>-2</sup>), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

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

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

#### Pacientes ancianos (≥ 65 años):

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

### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con CellCept (ver además sección 4.5). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente CellCept (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

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

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de  $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$  (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de  $90 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$  (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y 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 los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cápsulas de CellCept:  
almidón de maíz pregelatinizado  
croscarmelosa sódica  
povidona (K-90)  
estearato magnésico

Envoltura de la cápsula:  
gelatina  
índigo carmín (E132)  
óxido de hierro amarillo (E172)  
óxido de hierro rojo (E172)  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro negro (E172)  
hidróxido de potasio  
goma laca.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

CellCept 250 mg cápsulas: 1 estuche contiene 100 cápsulas (en blísters de 10 unidades).  
1 estuche contiene 300 cápsulas (en blísters de 10 unidades).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

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

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

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

EU/1/96/005/001 CellCept (100 cápsulas)  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 cápsulas)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 14 de febrero de 2006

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CellCept, 500 mg, polvo para concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene el equivalente a 500 mg de micofenolato mofetilo (clorhidrato).

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe ser reconstituido y posteriormente diluido con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %, antes de la administración al paciente (ver sección 6.6).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal o hepático.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CellCept debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

**ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN INTRAVENOSA DE CELLCEPT NUNCA DEBE SER ADMINISTRADA MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLUS.**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión es una forma farmacéutica alternativa a las formas orales de CellCept (cápsulas, comprimidos y polvo para suspensión oral) que puede ser administrada durante 14 días. La dosis inicial de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe administrarse, dentro de las 24 horas siguientes al trasplante.

Tras la reconstitución hasta una concentración de 6 mg/ml, CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se debe administrar mediante perfusión intravenosa lenta en un período superior a 2 horas, bien en vena periférica o en vena central (ver sección 6.6).

Uso en trasplante renal: la dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

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

Uso en niños: no se ha establecido la seguridad y eficacia de CellCept para perfusión en pacientes pediátricos. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre trasplantes renales en pediatría con CellCept para perfusión. No hay datos farmacocinéticos disponibles posteriores a trasplante hepático en pediatría.

Uso en ancianos (≥ 65 años): la dosis recomendada en ancianos sometidos a trasplante renal o hepático es de 1 g administrado dos veces al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (ver sección 4.8). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico. CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión está contraindicado en pacientes que sean alérgicos al polisorbato 80.

CellCept está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

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

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deberán tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

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

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 cuál el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

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

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

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

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

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver también sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Colestiramina: tras la administración oral de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces al día durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 % (ver secciones 4.4 y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

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

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante con ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con CellCept y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de CellCept (ver además sección 5.2).

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de Cellcept con ciclosporina redujo la exposición al MPA en un 30-50% en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de Cellcept (ver además sección 4.4).

Sevelamer: la administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la Cmax del MPA y del AUC 0-12 en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Cellcept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de Cellcept con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de su suspensión. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de CellCept. No obstante, se debe

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

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con Cellcept y tacrolimus, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del MPAG no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de Cellcept (1,5 g dos veces al día) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por Cellcept (ver además sección 4.4).

Otras interacciones: la administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de 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. Ver también sección 4.4.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se recomienda no iniciar el tratamiento con CellCept hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con CellCept (ver sección 4.5). Debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de CellCept durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. CellCept solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de CellCept en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con Cellcept en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de oídos, p. ej. carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con Cellcept. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. CellCept está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4). El perfil de reacciones adversas, asociado a la administración de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, ha mostrado ser similar al observado tras la administración oral.

#### Neoplasias malignas:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían CellCept (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

#### Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4 o). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

#### Pacientes ancianos ( $\geq 65$ años):

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

#### Otras reacciones adversas:

Los siguientes datos se refieren a la experiencia en seguridad del CellCept oral en pacientes sometidos a trasplante renal. Los datos correspondientes a los pacientes sometidos a trasplante hepático se han obtenido tras la administración intravenosa de CellCept hasta un máximo de 14 días, seguida de administración oral. En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g) y hepático.

### **Reacciones Adversas, Probablemente o Posiblemente Relacionadas con CellCept, Notificadas en Pacientes Tratados con CellCept en los Ensayos Clínicos en Trasplante Renal y Hepático, cuando se Usa en Asociación con Ciclosporina y Corticosteroides**

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

| Clasificación por órgano y sistema |                | Reacciones adversas al fármaco  |
|------------------------------------|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones        | Muy frecuentes | Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster  |
|                                    | Frecuentes     | Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis |

| Clasificación por órgano y sistema  |                | Reacciones adversas al fármaco   |
|---|----------------|--|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel  |
| Trastorno de la sangre y del sistema linfático                            | Muy frecuentes | Leucopenia, trombocitopenia, anemia  |
|   | Frecuentes     | Pancitopenia, leucocitosis   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                              | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, anorexia                  |
| Trastornos psiquiátricos  | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Depresión, alteración del pensamiento, insomnio  |
| Trastornos del sistema nervioso   | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, dolor de cabeza, parestesia  |
| Trastornos cardíacos  | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Taquicardia  |
| Trastornos vasculares   | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Hipotensión, hipertensión  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                       | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Derrame pleural, disnea, tos   |
| Trastornos gastrointestinales   | Muy frecuentes | Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas   |
|   | Frecuentes     | Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia |
| Trastornos hepatobiliares   | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Hepatitis  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                             | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Rash, acné, alopecia   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                    | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Artralgia  |
| Trastornos renales y urinarios  | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Alteración renal   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración         | Muy frecuentes | -  |
|   | Frecuentes     | Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia  |
| Exploraciones complementarias   | Muy frecuentes | -  |

| Clasificación por órgano y sistema |            | Reacciones adversas al fármaco  |
|------------------------------------|------------|---|
|                                    | Frecuentes | Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso |

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

Las reacciones adversas atribuibles a la perfusión venosa periférica fueron flebitis y trombosis, los cuales se observaron en el 4% de los pacientes tratados con CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Entre los siguientes efectos secundarios se incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas al fármaco, notificadas tras la comercialización de CellCept, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen reacciones adversas adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept.

Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con CellCept se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

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

Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

#### 4.9 Sobredosis

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

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (ver sección 4.4).

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 re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC: L04AA06

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanósina, sin incorporación al ADN. EL MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa, el micofenolato mofetilo experimenta una metabolización rápida y completa a MPA, su metabolito activo. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %. La sustancia de origen, el micofenolato mofetilo, puede ser detectado sistémicamente durante la perfusión intravenosa; sin embargo, tras la administración oral permanece por debajo del límite de cuantificación (0,4 microgramo/ml).

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 co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante.

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

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

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

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % mas bajo y una Cmax aproximadamente un 40 % mas baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante). Los valores de AUC del MPA obtenidos tras la administración intravenosa de 1 g de CellCept, dos veces al día, a pacientes sometidos a trasplante renal en el periodo post-trasplante inmediato, son comparables a los observados tras la administración por vía oral de 1 g de CellCept, dos veces al día. Los valores del AUC del MPA en los pacientes sometidos a trasplante hepático, la administración de 1 g de CellCept, dos veces al día, por vía intravenosa, seguida de la administración

de 1,5 g de CellCept, dos veces al día, por vía oral son similares a los encontrados en los pacientes con trasplante renal a los que se les ha administrado 1 g de CellCept dos veces al día.

#### Insuficiencia renal:

En un ensayo a dosis única (6 individuos/ grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 – 75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

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

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Pacientes ancianos: ( $\geq 65$ años):

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

#### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con CellCept (ver además sección 4.5). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente CellCept (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

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

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

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/ día. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes. (ver sección 4.8).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Polisorbato 80

ácido cítrico

ácido clorhídrico

cloruro sódico

### **6.2 Incompatibilidades**

La solución para perfusión de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no debe ser mezclada o administrada de forma concurrente a través del mismo catéter con otros medicamentos intravenosos u otras mezclas para perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Polvo para concentrado para solución para perfusión: 3 años.

Solución reconstituida y solución para perfusión: Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución para perfusión debe ser dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo para concentrado para solución para perfusión: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Solución reconstituida y solución de perfusión: Conservar entre 15 y 30°C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con cápsulas de plástico de fácil apertura. CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión está disponible en envases de 4 viales.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### **Preparación de la Solución de Perfusión (6 mg/ml)**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe prepararse en dos pasos: el primer lugar reconstituir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % y el segundo lugar diluir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. A continuación se da una descripción detallada de la preparación:

Paso 1.

- a. Para cada dosis de 1 g se emplean dos viales de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Reconstituir el contenido de cada vial mediante una inyección de 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %.
- b. Agitar suavemente el vial para disolver el medicamento, se produce una solución ligeramente amarilla.
- c. Antes de seguir diluyendo, inspeccionar la solución resultante en lo relativo a partículas y alteración del color. Descartar el vial si se observan partículas o alteración del color.

Paso 2.

- a. Posteriormente diluir el contenido de dos viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) en 140 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. La concentración final de la solución es de 6 mg/ml de micofenolato mofetilo.
- b. Inspeccionar la solución para perfusión en lo relativo a partículas o alteración del color. Si se observan partículas o alteración del color desechar la solución para perfusión.

Si la solución para perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución debe efectuarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento. Mantener las soluciones entre 15 y 30°C.

Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo en la rata y el conejo, evítase el contacto directo de las soluciones preparadas de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión con la piel o membranas mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua corriente.

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

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

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

EU/1/96/005/005 CellCept (4 viales)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de Febrero de 1996  
Fecha de la última renovación de la autorización: 14 de febrero de 2006

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 35 g de micofenolato mofetilo en 110 g de polvo para suspensión oral. 5 ml de la suspensión reconstituida contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral, 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.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CellCept debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

#### Uso en trasplante renal:

Adultos: el inicio de la administración por vía oral de CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total de 2 g), es decir 5 ml de suspensión oral dos veces al día.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral es de  $600 \text{ mg/m}^2$ , administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g/10 ml diarios de suspensión). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

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

#### Uso en trasplante cardíaco:

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 al día (dosis diaria total de 3 g).

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático:

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

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en ancianos ( $\geq 65$  años): la dosis recomendada en ancianos es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave: los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo: el ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. 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 tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

*Nota*

Si es preciso, CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral se puede administrar a través de un tubo nasogástrico con un tamaño mínimo de 8° franceses (diámetro interior mínimo de 1,7 mm).

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (ver sección 4.8). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico.

CellCept está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

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

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

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

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 cuál el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

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

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

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

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

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral contiene aspartamo. Por lo tanto, se debe tener precaución si se administra CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral a pacientes con fenilcetonuria (ver sección 6.1).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver también sección 4.5).

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio: la absorción del micofenolato mofetilo disminuyó tras su administración con antiácidos.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 % (ver secciones 4.4 y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

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

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas al micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia, en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con CellCept y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de CellCept (ver además sección 5.2).

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de Cellcept con ciclosporina redujo la exposición al MPA en un 30-50% en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de Cellcept (ver además sección 4.4).

Sevelamer: la administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la C<sub>max</sub> del MPA y del AUC 0-12 en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Cellcept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de Cellcept con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de su suspensión. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de Cellcept. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con Cellcept y tacrolimus, el AUC y la C<sub>máx</sub> del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de Cellcept (1,5 g dos veces al día) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por Cellcept (ver además sección 4.4).

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

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida. Ver también sección 4.4.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Cellcept hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con Cellcept (ver sección 4.5). Debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Cellcept durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. Cellcept solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de Cellcept en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con Cellcept en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de oídos, p. ej. carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con Cellcept. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. CellCept está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Neoplasias malignas:

Los pacientes bajo un tratamiento inmunosupresor con combinaciones de medicamentos, que incluyen CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían CellCept (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos un año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplantes renal y cardíaco no mostraron ningún cambio significativo en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes transplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas, este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo 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 al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

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

Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en  $\geq 1/10$  y en  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

**Reacciones Adversas, Probablemente o Posiblemente Relacionadas con CellCept, Notificados en Pacientes Tratados con CellCept en los Ensayos Clínicos en Trasplante Renal, Cardíaco y Hepático, cuando se Usa en Asociación con Ciclosporina y Corticosteroides**

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

| Clasificación por órgano y sistema  |                | Reacciones adversas al fármaco  |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones   | Muy frecuentes | Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster  |
|   | Frecuentes     | Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel   |
| Trastorno de la sangre y del sistema linfático                            | Muy frecuentes | Leucopenia, trombocitopenia, anemia   |
|   | Frecuentes     | Pancitopenia, leucocitosis  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                              | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia  |
| Trastornos psiquiátricos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio   |
| Trastornos del sistema nervioso   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia   |
| Trastornos cardíacos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Taquicardia   |
| Trastornos vasculares   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipotensión, hipertensión, vasodilatación   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                       | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Derrame pleural, disnea, tos  |

| Clasificación por órgano y sistema                                |                | Reacciones adversas al fármaco  |
|---|----------------|---|
| Trastornos gastrointestinales                                     | Muy frecuentes | Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas  |
|   | Frecuentes     | Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.                      |
| Trastornos hepatobiliares   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Artralgia   |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Alteración renal  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Edema, fiebre, escalofríos, dolor, malestar general, astenia  |
| Exploraciones complementarias                                     | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Aumento de los niveles enzimáticos hepáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso |

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

Los siguientes efectos secundarios incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de CellCept son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplantes renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas adicionales, notificadas tras la comercialización con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept.

Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/1000$ ) y neutropenia en algunos pacientes, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con CellCept se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden

mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

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

Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

## **4.9 Sobredosis**

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

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobrepresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (ver sección 4.4).

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 re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores código ATC L04AA06

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanósina no incorporándose al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo 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 está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{\text{máx}}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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

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

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

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

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C<sub>max</sub> aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

#### Insuficiencia renal:

En un ensayo de dosis única (6 individuos/ grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml•min<sup>-1</sup>•1,73m<sup>-2</sup>), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

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

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

#### Pacientes ancianos ( $\geq 65$ años):

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

#### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con CellCept (ver además sección 4.5). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente CellCept (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

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

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

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/ día. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no-clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes. (ver sección 4.8).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral:

sorbitol

sílice coloidal anhidra

citrato sódico

lecitina de soja

sabor compuesto de frutas

goma xantam

aspartamo (E951)

parahidroxibenzoato de metilo (E218)

ácido cítrico anhidro

\*contiene una cantidad de fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensión.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

El polvo para suspensión oral tiene un periodo de validez de 2 años.

La suspensión reconstituida tiene un periodo de validez de 2 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo para suspensión oral y suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada frasco contiene 110 g de polvo para suspensión oral. El volumen de la suspensión cuando se reconstituye es de 175 ml, proporcionando un volumen útil de 160-165 ml.

También se incluyen un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo en la rata y el conejo, evítase la inhalación o el contacto directo del polvo seco con la piel o las mucosas así como el contacto directo de la suspensión reconstituida con la piel. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

Se recomienda que antes de la dispensación al paciente, CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral sea reconstituida por el farmacéutico.

Preparación de la suspensión

1. Golpear ligeramente el frasco cerrado varias veces para soltar el polvo.
2. Medir 94 ml de agua purificada en una probeta.
3. Añadir al frasco aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
4. Añadir el resto de agua y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
5. Quitar el cierre a prueba de niños y acoplar el adaptador en el cuello del frasco.
6. Cerrar el frasco herméticamente con el cierre a prueba de niños. Esto asegurará la colocación correcta del adaptador en el frasco y el estado del cierre a prueba de niños.

7. Escribir en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución reconstituida. (El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de dos meses)

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.

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

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

EU/1/96/005/006 (1 frasco de 110 g)

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

Fecha de primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 14 de febrero de 2006

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CellCept 500 mg, comprimidos.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos CellCept: oblongos, de color azul espliego, con el grabado "CellCept 500" en una cara y el "logotipo de la Compañía" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CellCept debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

#### Uso en trasplante renal:

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 al día (dosis diaria total = 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de CellCept deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup>, deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

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

#### Uso en trasplante cardíaco:

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 administrada dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático:

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

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en ancianos ( $\geq 65$  años): la dosis recomendada en ancianos es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave: los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo: el ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. 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 tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

### **4.3 Contraindicaciones**

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a CellCept (ver sección 4.8). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico.

CellCept está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver el sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben CellCept como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

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

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver

sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deberán tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

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

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 cuál el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con CellCept. Cualquier cambio en el tratamiento con CellCept, debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

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

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

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

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

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver también sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir: se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y

aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleva aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio: la absorción del micofenolato mofetilo disminuyó tras su administración con antiácidos.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 % (ver secciones 4.4, y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de CellCept.

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

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del CellCept (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de CellCept. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con CellCept y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de CellCept (ver además sección 5.2).

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de Cellcept y rifampicina dió lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de CellCept en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sirolimus: en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración concomitante de Cellcept con ciclosporina redujo la exposición al MPA en un 30-50% en comparación con los pacientes que habían recibido la combinación de sirolimus y dosis similares de Cellcept (ver además sección 4.4).

Sevelamer: la administración concomitante de Cellcept con sevelamer disminuyó la Cmax del MPA y del AUC 0-12 en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar Cellcept al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de Cellcept con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de su suspensión. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de CellCept. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con CellCept y tacrolimus, el AUC y la C<sub>máx</sub> del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces al día) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por CellCept (ver además sección 4.4).

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

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida. (ver también sección 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se recomienda no iniciar el tratamiento con CellCept hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con CellCept (ver sección 4.5). Debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de CellCept durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. CellCept solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de CellCept en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con CellCept en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones en oídos, p. ej. carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con CellCept. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. CellCept está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

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

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de CellCept en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Neoplasias malignas:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen CellCept tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían CellCept (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes transplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas, este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con CellCept (2 g ó 3 g diarios) juntos con otros inmunosupresores detectadas los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida micocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo 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 al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

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

Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con CellCept, notificadas en ≥1/10 y en 1/100 a <1/10 de los pacientes tratados con CellCept en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

### **Reacciones Adversas, Probablemente o Posiblemente Relacionadas con CellCept, Notificadas en Pacientes Tratados con CellCept en los Ensayos Clínicos en Trasplante Renal, Cardíaco y Hepático cuando se Usa en Asociación con Ciclosporina y Corticosteroides**

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

(<1/10.000), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Clasificación por órgano y sistema</b>                                 |                | <b>Reacciones adversas al fármaco</b>   |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones   | Muy frecuentes | Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster  |
|   | Frecuentes     | Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel   |
| Trastorno de la sangre y del sistema linfático                            | Muy frecuentes | Leucopenia, trombocitopenia, anemia   |
|   | Frecuentes     | Pancitopenia, leucocitosis  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                              | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia  |
| Trastornos psiquiátricos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio   |
| Trastornos del sistema nervioso   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia   |
| Trastornos cardíacos  | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Taquicardia   |
| Trastornos vasculares   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipotensión, hipertensión, vasodilatación   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                       | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Derrame pleural, disnea, tos  |
| Trastornos gastrointestinales   | Muy frecuentes | Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas  |
|   | Frecuentes     | Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.  |
| Trastornos hepatobiliares   | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                             | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                    | Muy frecuentes | -   |
|   | Frecuentes     | Artralgia   |

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

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

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

Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de CellCept, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales: hiperplasia gingival ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatitis ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: Se han comunicado ocasionalmente casos de infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido CellCept.

Se ha comunicado agranulocitosis ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), y neutropenia en algunos pacientes, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con CellCept (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con CellCept se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con CellCept.

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

Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

## 4.9 Sobredosis

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

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de CellCept (ver sección 4.4).

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 re-circulación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores código ATC L04AA06

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo 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 está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a transplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la  $C_{\text{máx}}$  del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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

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

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

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

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

#### Insuficiencia renal:

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml•min<sup>-1</sup>•1,73 m<sup>-2</sup>), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 – 75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras 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 mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto:

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

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de CellCept dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

#### Pacientes ancianos (≥ 65 años):

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

#### Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con CellCept (ver además sección 4.5). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente CellCept (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de CellCept sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

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

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$  (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de  $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$  (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y 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 los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/ día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes. (ver sección 4.8).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Comprimidos de CellCept:  
celulosa microcristalina  
povidona (K-90)  
croscarmelosa sódica  
estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos:  
hipromellosa  
hidroxipropil celulosa  
dióxido de titanio (E171)  
polietilenglicol 400  
índigo carmín en laca aluminica (E132)  
óxido de hierro rojo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

CellCept 500 mg comprimidos: 1 estuche contiene 50 comprimidos (en blísters de 10 unidades).  
1 estuche contiene 150 comprimidos (en blísters de 10 unidades).

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo en la rata y el conejo, no deben triturarse los comprimidos 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.

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

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

EU/1/96/005/002 CellCept (50 comprimidos)  
EU/1/96/005/004 CellCept (150 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 1996  
Fecha de la última renovación: 14 de febrero de 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

- CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
- CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral.

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen . Alemania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

- CellCept 250 mg cápsulas.
- CellCept 500 mg comprimidos

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen. Alemania

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 250 mg cápsulas**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 Cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas de CellCept deben ser manipuladas con cuidado  
No abrir o triturar las cápsulas, ni respirar el polvo del interior,  
ni permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 250 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 250 mg cápsulas**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

300 Cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Las cápsulas de CellCept deben ser manipuladas con cuidado  
No abrir o triturar las cápsulas, ni respirar el polvo del interior,  
ni permitir el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo a las exigencias locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 250 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 250 mg cápsulas**  
Micofenolato mofetilo

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Ltd.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene el equivalente a 500 mg de micofenolato mofetilo en forma de sal clorhidrato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene polisorbato 80, ácido cítrico, ácido clorhídrico y cloruro sódico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

4 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para perfusión intravenosa solamente  
Reconstituir y diluir antes de usar  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Evítese el contacto de la solución para perfusión con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo a las exigencias locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**  
Micofenolato mofétilo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Para perfusión intravenosa solamente  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

5 ml de suspensión, una vez reconstituida, contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene aspartamo (E951) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 frasco con 110 g de polvo para suspensión oral

El volumen útil de la suspensión reconstituida es de 160-165 ml

Se incluyen 1 adaptador del frasco y 2 dispensadores orales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral tras la reconstitución

Agitar bien el frasco antes de usar

**Se recomienda que la suspensión sea reconstituida por el farmacéutico antes de la dispensación al paciente**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Antes de la reconstitución, no respirar el polvo ni poner en contacto con la piel  
Evitar el contacto de la suspensión reconstituida con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 2 meses

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo a las exigencias locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

5 ml de suspensión, una vez reconstituida, contiene 1 g de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene E951 y E218.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

110 g

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Agitar bien antes de usar  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No respirar el polvo  
Evitar el contacto con la piel

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Periodo de validez tras la reconstitución: 2 meses  
Usar antes de:

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 500 mg comprimidos**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 Comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Los comprimidos de CellCept deben ser manipulados con cuidado  
No triturar los comprimidos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 30°C  
Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo a las exigencias locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/002

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 500 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 500 mg comprimidos**  
Micofenolato mofetilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

150 Comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Los comprimidos de CellCept deben ser manipulados con cuidado  
No triturar los comprimidos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 30°C  
Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO(CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo a las exigencias locales

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/005/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

cellcept 500 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**CellCept 500 mg comprimidos**  
Micofenolato mofetilo

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Ltd.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### CellCept 250 mg cápsulas micofenolato mofetilo

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es CellCept y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CellCept
3. Cómo tomar CellCept
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CellCept
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Inmunosupresor.

Las cápsulas de CellCept se utilizan para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado. CellCept se usa junto con otros medicamentos conocidos como ciclosporina y corticosteroides.

### **2. ANTES DE TOMAR CELLCEPT**

#### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de CellCept.
- Si está en periodo de lactancia.

#### **Tenga especial cuidado con CellCept:**

Informe a su médico inmediatamente:

- Si usted experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales no causados por un golpe y/o hemorragias.
- Si usted tiene, o ha tenido en el pasado, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlcera de estómago.
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

CellCept reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz UV usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

**Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar CellCept:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos, quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

**Toma de CellCept con los alimentos y bebidas:**

La toma de alimentos y bebidas no influye en su tratamiento con CellCept.

**Embarazo y lactancia:**

Tomar CellCept durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar CellCept para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con CellCept, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No tome CellCept si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada (a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar CellCept

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con CellCept.

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

- Es post-menopáusicas, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos 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 (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

#### **Conducción y uso de máquinas:**

CellCept no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

### **3. CÓMO TOMAR CELLCEPT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de CellCept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La manera habitual de tomar CellCept es la siguiente:

#### **Trasplante de Riñón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 8 cápsulas (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 4 cápsulas por la mañana y otras 4 cápsulas por la noche.

##### Niños (entre 2 y 18 años):

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día.

#### **Trasplante de Corazón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

##### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de corazón.

#### **Trasplante de Hígado**

##### Adultos:

La primera dosis de CellCept oral 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 recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

#### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de hígado.

#### **Forma de uso y vía de administración**

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua. No las rompa ni las triture y no tome ninguna cápsula que se haya roto o abierto. Evite el contacto con el polvo que se derrame de las cápsulas dañadas. Si se rompe o abre accidentalmente una cápsula, lávese la piel con agua y jabón. Si le entra polvo en los ojos o en la boca, enjuáguelos abundantemente con mucha agua corriente.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

#### **Si toma más CellCept del que debiera:**

Si toma más cápsulas de las que le han dicho, o si alguien accidentalmente toma su medicamento, debe acudir inmediatamente a su médico o a un hospital.

#### **Si olvidó tomar CellCept:**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y después continúe a las horas habituales.

#### **Si interrumpe el tratamiento con CellCept:**

La interrupción del tratamiento con CellCept puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, CellCept puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos y/o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para registrar cualquier cambio en el número de células sanguíneas o cambios en los niveles de cualquiera de las sustancias contenidas en sangre, por ejemplo azúcar, grasa, colesterol. La aparición de efectos adversos tales como diarrea, infecciones y bajos niveles en sangre de glóbulos blancos y glóbulos rojos es más probable en niños que en adultos.

El tratamiento con CellCept reduce los mecanismos de defensa del organismo, con objeto de prevenir el rechazo del riñón, el corazón o el hígado trasplantado. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Las personas en tratamiento con CellCept pueden contraer, por consiguiente, más infecciones de lo habitual, como por ejemplo, infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario. Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos, un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

Se pueden presentar diversos efectos no deseados de tipo general, incluyendo hipersensibilidad (como anafilaxis, angioedema), fiebre, cansancio, insomnio, dolores (dolor abdominal, dolor torácico, dolores articulares, dolores musculares, dolor al orinar), cefalea, síntomas gripales e hinchazón.

Otras reacciones adversas pueden ser:

**Alteraciones de la piel** como acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Trastornos urinarios** como problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

**Trastornos del sistema digestivo y la boca** como estreñimiento, náuseas, indigestión, inflamación del páncreas, trastornos intestinales que incluyen hemorragia, inflamación del estómago, problemas del hígado, inflamación del colon, pérdida de apetito, flatulencia, encías hinchadas y úlceras bucales.

**Trastornos de los nervios y los sentidos** como convulsiones, temblor, vértigo, depresión, somnolencia, entumecimiento, espasmos musculares, ansiedad, cambios en la capacidad intelectual o en el estado de ánimo.

**Trastornos metabólicos, sanguíneos y vasculares** tales como pérdida de peso, gota, altos niveles de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales, cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y dilatación de los vasos sanguíneos.

**Trastornos de los pulmones** como neumonía, bronquitis, dificultad respiratoria, tos, líquido en la cavidad pulmonar/torácica, problemas en los senos nasales.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Sin embargo, no deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

## 5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Cellcept después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (CAD).

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:

Cápsulas de CellCept:  
almidón de maíz pregelatinizado  
croscarmelosa sódica  
povidona (K-90)  
estearato magnésico

Cubierta de la cápsula:  
gelatina  
índigo carmín (E132)  
óxido de hierro amarillo (E172)  
óxido de hierro rojo (E172)  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro negro (E172)  
hidróxido potásico

goma laca.

### Aspecto del producto y contenido del envase

CellCept 250 mg, cápsulas: 1 estuche contiene 100 cápsulas (en envases blister de 10 cápsulas)  
1 estuche contiene 300 cápsulas (en envases blister de 10 cápsulas)

Cápsulas duras:

Las cápsulas de CellCept son oblongas, de color azul/marrón, con la inscripción "CellCept 250" en negro en la tapa de la cápsula y el "logotipo de la Compañía" en el cuerpo de la cápsula.

### Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Titular de la Autorización de Fabricación responsable de la liberación de los lotes  
Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ.  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1  
360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión micofenolato mofetilo

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es CellCept y para qué se utiliza
2. Antes de usar CellCept
3. Cómo usar CellCept
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CellCept
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Inmunosupresor.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se utilizan para prevenir que el organismo rechace el riñón o el hígado trasplantado. CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se usa junto con otros medicamentos conocidos como ciclosporina y corticosteroides.

### **2. ANTES DE USAR CELLCEPT**

#### **No use CellCept:**

- Si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico, al polisorbato 80 o a cualquiera de los demás componentes de CellCept. Pregunte a su médico si este es su caso.
- Si está en periodo de lactancia.

#### **Tenga especial cuidado con CellCept:**

Informe a su médico inmediatamente:

- Si usted experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales no causados por un golpe y/o hemorragias.
- Si usted tiene, o ha tenido en el pasado, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlcera de estómago.
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

CellCept reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz UV usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

**Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar CellCept:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos, quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

**Embarazo y lactancia:**

Tomar CellCept durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar CellCept para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con CellCept, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No use CellCept si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada ( a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar CellCept

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con CellCept.

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

- Es post-menopáusicas, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos 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 (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

**Conducción y uso de máquinas:**

CellCept no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

### **3. CÓMO USAR CELLCEPT**

La solución para perfusión intravenosa le será administrada como lo prescriba su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La manera habitual de administrar CellCept es la siguiente:

**Trasplante de Riñón**

La primera dosis deberá administrarse en las 24 horas siguientes a la operación de trasplante. La dosis recomendada en pacientes sometidos a trasplante renal es de 1 g administrados dos veces al día (dosis total diaria de 2 g).

**Trasplante de Hígado**

La primera dosis de CellCept IV debe administrarse tan pronto como sea posible tras la operación de trasplante y debe continuarse durante al menos 4 días. La dosis diaria recomendada de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión en pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 2 g). La administración oral de CellCept se iniciará tan pronto como usted tolere la medicación oral. La dosis recomendada de CellCept por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 3 g).

**Forma de uso y vía de administración**

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes antibacterianos; por tanto, la reconstitución y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

El contenido de cada vial de CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. Es necesaria una dilución posterior con solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % para alcanzar la concentración final de 6 mg/ml. Esto significa que para preparar una dosis de 1 g de micofenolato mofetilo, el contenido de 2 viales reconstituidos (aprox. 2 x 15 ml) se debe diluir posteriormente en 140 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 %. Si la solución de perfusión no se prepara inmediatamente antes de la administración, el comienzo de la administración de la solución de perfusión debe realizarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución del medicamento.

Evite el contacto de las soluciones preparadas con la piel. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; enjuague los ojos con agua corriente.

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión se debe administrar como perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión se debe controlar para cubrir un período de 2 horas de administración.

**La solución intravenosa de CellCept nunca se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida o en bolus.**

Tan pronto como usted sea capaz de tolerar medicación oral su médico le cambiará a CellCept cápsulas, comprimidos o suspensión oral.

La duración del tratamiento será determinada por su médico

**Si se administra una dosis excesiva de solución de CellCept IV:**

Si usted sabe que la dosis de solución intravenosa de CellCept que le ha sido administrada excede la dosis recomendada por el médico, pida consejo médico inmediatamente.

**Si se olvida administrar una dosis de CellCept:**

Si alguna vez se olvida administrar una dosis de CellCept, la dosis debe administrarse tan pronto como sea posible. La dosificación posterior deberá continuarse a las horas habituales.

**Si interrumpe el tratamiento con CellCept:**

La interrupción del tratamiento con CellCept puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de usarlo, a no ser que se lo indique su médico

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, CellCept puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos y/o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para registrar cualquier cambio en el número de células sanguíneas o cambios en los niveles de cualquiera de las sustancias contenidas en sangre, por ejemplo azúcar, grasa, colesterol.

El tratamiento con CellCept reduce los mecanismos de defensa del organismo, con objeto de prevenir el rechazo del riñón o del hígado trasplantado. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Las personas en tratamiento con CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión pueden contraer, por consiguiente, más infecciones de lo habitual, como por ejemplo, infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario. Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos, un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

Se pueden presentar diversos efectos no deseados de tipo general, incluyendo hipersensibilidad (como anafilaxis, angioedema), fiebre, cansancio, insomnio, dolores (dolor abdominal, dolor torácico, dolores articulares, dolores musculares, dolor al orinar), cefalea, síntomas gripales e hinchazón.

Otras reacciones adversas pueden ser:

**Alteraciones de la piel** como acné, herpes labiales, herpes zoster, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Trastornos urinarios** como problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

**Trastornos del sistema digestivo y la boca** como estreñimiento, náuseas, indigestión, inflamación del páncreas, trastornos intestinales que incluyen hemorragia, inflamación del estómago, problemas del hígado, inflamación del colon, pérdida de apetito, flatulencia, encías hinchadas y úlceras bucales.

**Trastornos de los nervios y los sentidos** como convulsiones, temblor, depresión, somnolencia, entumecimiento, espasmos musculares, cambios en la capacidad intelectual o en el estado de ánimo.

**Trastornos metabólicos, sanguíneos y vasculares** tales como pérdida de peso, niveles elevados de azúcar en sangre, hemorragia, coágulos y cardenales, cambios en la presión arterial y latido anormal del corazón. Otras reacciones adversas causadas por la perfusión intravenosa incluyen inflamación local de las venas.

**Trastornos de los pulmones** como neumonía, bronquitis, dificultad respiratoria, tos, líquido en la cavidad pulmonar/torácica, problemas en los senos nasales.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Cellcept después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (CAD.)

Polvo para concentrado para solución para perfusión: no conservar a temperatura superior a 30°C.  
Solución reconstituida y solución diluida: conservar entre 15 y 30°C

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:  
polisorbato 80  
ácido cítrico  
ácido clorhídrico  
cloruro sódico

### Aspecto del producto y contenido del envase

Viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho butílico gris y precinto de aluminio con cápsulas de plástico de fácil apertura. CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión está disponible en envases de 4 viales.

Polvo para concentrado para solución para perfusión:

CellCept 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe ser reconstituido y posteriormente diluido con solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%, antes de la administración al paciente.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Titular de la Autorización de Fabricación responsable de la liberación de los lotes  
Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ.  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

#### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral micofenolato mofetilo

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es CellCept y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CellCept
3. Cómo tomar CellCept
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CellCept
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Inmunosupresor.

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral se utiliza para prevenir que el organismo rechace los trasplantes de riñón, corazón, o hígado. CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral se usa junto con otros medicamentos conocidos como ciclosporina y corticosteroides.

### **2. ANTES DE TOMAR CELLCEPT**

#### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o cualquiera de los demás componentes de CellCept.
- Si está en periodo de lactancia.

#### **Tenga especial cuidado con CellCept:**

Informe a su médico inmediatamente:

- Si usted experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales no causados por un golpe y/o hemorragias.
- Si usted tiene, o ha tenido en el pasado, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlcera de estómago.
- Si usted padece de fenilcetonuria (alteración del metabolismo hereditaria y poco frecuente)
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

CellCept reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz UV usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

**Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar CellCept:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos, quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

**Toma de CellCept con los alimentos y bebidas:**

La toma de alimentos y bebidas no influye en su tratamiento con CellCept.

**Embarazo y lactancia:**

Tomar CellCept durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar CellCept para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con CellCept, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No tome Cellcept si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada (a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar CellCept

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con CellCept.

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

- Es post-menopáusica, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos 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 (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

#### **Conducción y uso de máquinas:**

CellCept no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral:**

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral contiene aspartamo. Si usted padece de fenilcetonuria (una alteración del metabolismo hereditaria y poco frecuente) consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sorbitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR CELLCEPT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de CellCept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La manera habitual de tomar CellCept es la siguiente:

#### **Trasplante de Riñón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 10 ml de suspensión (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 5 ml de suspensión por la mañana y otros 5 ml de suspensión por la noche.

##### Niños (entre 2 y 18 años):

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día.

#### **Trasplante de Corazón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 15 ml de suspensión (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas

separadas. Esto significa tomar 7,5 ml de suspensión por la mañana y otros 7,5 ml de suspensión por la noche.

#### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de corazón.

### **Trasplante de Hígado**

#### Adultos:

La primera dosis de CellCept oral 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 recomendada es de 15 ml de suspensión (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 7,5 ml de suspensión por la mañana y otros 7,5 ml de suspensión por la noche.

#### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de hígado.

### **Forma de uso y vía de administración**

Se recomienda que, antes de la dispensación al paciente, el polvo para suspensión oral de CellCept sea reconstituido por el farmacéutico.

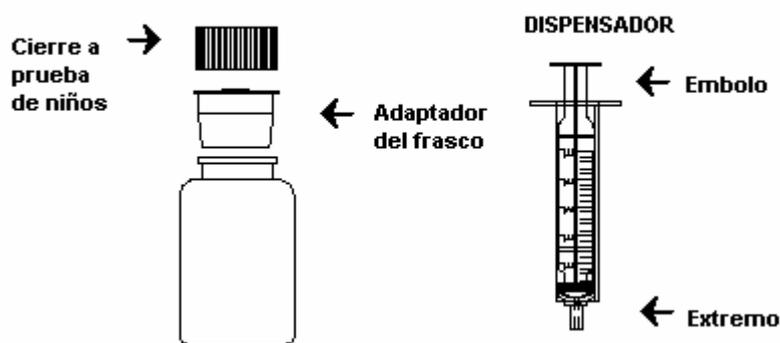
### **El farmacéutico debe seguir las siguientes instrucciones para reconstituir la suspensión:**

#### Preparación de la suspensión

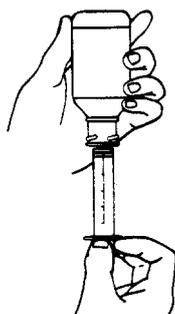
1. Golpear ligeramente el frasco cerrado varias veces para soltar el polvo.
2. Medir 94 ml de agua purificada en una probeta.
3. Añadir en el frasco aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
4. Añadir el resto de agua y agitar bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente.
5. Quitar el cierre a prueba de niños y acoplar el adaptador en el cuello del frasco.
6. Cerrar el frasco herméticamente con el cierre a prueba de niños. Esto asegurará la colocación correcta del adaptador en el frasco y el estado del cierre a prueba de niños.
7. Escribir en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida. (El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de dos meses).

Evítese la inhalación o el contacto directo del polvo seco con la piel o las mucosas, así como el contacto directo de la suspensión reconstituida con la piel. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

**Para extraer la suspensión con el dispensador oral proceda como se indica a continuación:**



1. Antes de cada uso agite bien el frasco cerrado durante unos 5 segundos.
2. Quite el cierre a prueba de niños.
3. Antes de insertar el extremo del dispensador en el adaptador del frasco, empuje el émbolo completamente hacia el extremo del dispensador. Inserte el extremo firmemente en la apertura del adaptador del frasco.
4. Ponga boca abajo la unidad entera (frasco y dispensador).
5. Saque el émbolo lentamente hasta que la cantidad deseada de medicamento se libere en el dispensador (ver figura).



6. Ponga boca arriba la unidad entera y separe el dispensador del frasco lentamente.
7. Adminístrelo directamente dentro de la boca y trague el medicamento. No lo mezcle con ningún líquido antes de administrarlo.
8. Cierre el frasco con el cierre a prueba de niños después de cada uso.
9. Inmediatamente después de la administración:  
Desmonte el dispensador, enjuague bajo el grifo de agua corriente y séquelo al aire antes del próximo uso.

Tenga cuidado de evitar el contacto de la suspensión con la piel. En caso de contacto, lávese con abundante agua y jabón.

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano transplantado.

**Si toma más CellCept del que debiera:**

Si toma más suspensión de la que le han dicho, o si alguien accidentalmente toma su medicamento, debe acudir inmediatamente a su médico o a un hospital.

**Si olvidó tomar CellCept:**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y después continúe a las horas habituales.

**Si interrumpe el tratamiento de CellCept:**

La interrupción del tratamiento con CellCept puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, CellCept puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos y/o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para registrar cualquier cambio en el número de células sanguíneas o cambios en los niveles de cualquiera de las sustancias contenidas en sangre, por ejemplo azúcar, grasa, colesterol. La aparición de efectos adversos tales como diarrea, infecciones y bajos niveles en sangre de glóbulos blancos y glóbulos rojos es más probable en niños que en adultos.

El tratamiento con CellCept reduce los mecanismos de defensa del organismo, con objeto de prevenir el rechazo del riñón, el corazón o el hígado trasplantado. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Las personas en tratamiento con CellCept pueden contraer, por consiguiente, más infecciones de lo habitual, como por ejemplo, infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario. Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos, un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

Se pueden presentar diversos efectos no deseados de tipo general, incluyendo hipersensibilidad (como anafilaxis, angioedema), fiebre, cansancio, insomnio, dolores (dolor abdominal, dolor torácico, dolores articulares, dolores musculares, dolor al orinar), cefalea, síntomas gripales, e hinchazón.

Otras reacciones adversas pueden ser:

**Alteraciones de la piel** como acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Trastornos urinarios** como problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

**Trastornos del sistema digestivo y la boca** como estreñimiento, náuseas, indigestión, inflamación del páncreas, trastornos intestinales que incluyen hemorragia, inflamación del estómago, problemas del hígado, inflamación del colon, pérdida de apetito, flatulencia, encías hinchadas y úlceras bucales.

**Trastornos de los nervios y los sentidos** como convulsiones, temblor, vértigo, depresión, somnolencia, entumecimiento, espasmos musculares, ansiedad, cambios en la capacidad intelectual o en el estado de ánimo.

**Trastornos metabólicos, sanguíneos y vasculares** tales como pérdida de peso, gota, altos niveles de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales, cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y dilatación de los vasos sanguíneos.

**Trastornos de los pulmones** como neumonía, bronquitis, dificultad respiratoria, tos, líquido en la cavidad pulmonar/torácica, problemas en los senos nasales.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Sin embargo, no deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

## 5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Cellcept después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (CAD.)

El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de dos meses. El farmacéutico anotará la fecha de caducidad en la etiqueta del frasco, en el recuadro negro donde figura "Usar antes de:". No usar la suspensión una vez vencida esta fecha de caducidad.

Polvo para suspensión oral: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de CellCept

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral:

sorbitol

sílice coloidal anhidra

citrato sódico

lecitina de soja

sabor compuesto de frutas

goma xantam

aspartamo\* (E951)

parahidroxibenzoato de metilo (E218)

ácido cítrico anhidro

\*contiene una cantidad de fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 ml de suspensión.

### Aspecto del producto y contenido del envase

CellCept 1 g/5 ml polvo para suspensión oral:

Cada frasco contiene 110 g de polvo para suspensión oral. Después de la reconstitución el volumen de la suspensión es 175 ml, proporcionando un volumen útil de 160-165 ml.

También se incluyen un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales.

### Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Reino Unido

Titular de la Autorización de Fabricación responsable de la liberación de los lotes  
Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom/)

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### CellCept 500 mg, comprimidos micofenolato mofetilo

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es CellCept y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CellCept
3. Cómo tomar CellCept
4. Posibles reacciones adversas
5. Cómo conservar CellCept
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES CELLCEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Inmunosupresor.

Los comprimidos de CellCept se utilizan para prevenir que el organismo rechace el trasplante de riñón, corazón, o hígado. CellCept se usa junto con otros medicamentos conocidos como ciclosporina y corticosteroides.

### **2. ANTES DE TOMAR CELLCEPT**

#### **No tome CellCept:**

- Si es alérgico (hipersensible) al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o cualquiera de los demás componentes de CellCept.
- Si está en periodo de lactancia.

#### **Tenga especial cuidado con CellCept:**

Informe a su médico inmediatamente:

- Si usted experimenta algún indicio de infección (ej. fiebre, dolor de garganta), cardenales no causados por un golpe y/o hemorragias.
- Si usted tiene, o ha tenido en el pasado, algún problema de aparato digestivo, por ejemplo, úlcera de estómago.
- Si usted tiene previsto quedarse embarazada, o se ha quedado embarazada durante el tratamiento con CellCept.

CellCept reduce el mecanismo de defensa de su cuerpo. Por este motivo, hay mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Por tanto, usted debe limitar exponerse a la luz solar y a la luz UV usando ropa apropiada que le proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto.

**Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si la respuesta a alguna de las siguientes preguntas es afirmativa, consulte a su médico antes de empezar a tomar CellCept:

- ¿Está usted tomando algún medicamento que contenga: azatioprina u otro agente inmunosupresor (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante), colestiramina (utilizado para tratar a pacientes con altos niveles de colesterol en sangre), rifampicina (antibiótico), antiácidos, quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato) o cualquier otro medicamento (incluidos los de venta sin receta) que no sepa su médico?
- ¿Necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos)? Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

**Toma de CellCept con los alimentos y bebidas:**

La toma de alimentos y bebidas no influye en su tratamiento con CellCept.

**Embarazo y lactancia:**

Tomar CellCept durante el embarazo puede causar aborto espontáneo o daño al feto (como por ejemplo, problemas con el desarrollo de los oídos).

Si tiene previsto quedarse embarazada, hable con su médico para buscar un tratamiento alternativo para prevenir de la mejor forma posible el rechazo del órgano transplantado. En determinadas situaciones, usted y su médico pueden decidir que los beneficios de tomar CellCept para su salud, son más importantes que los posibles riesgos para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con CellCept, no deje de tomarlo, pero informe a su médico lo antes posible.

No tome CellCept si está:

- En periodo de lactancia
- Embarazada (a menos que se lo indique claramente su médico)

Informe rápidamente a su médico si:

- Piensa que pudiera estar embarazada
- Está en periodo de lactancia
- Tiene pensado tener hijos en un futuro próximo

Debe utilizar siempre un método anticonceptivo efectivo:

- Antes de empezar a tomar CellCept
- Durante el tratamiento con CellCept
- Hasta 6 semanas después de haber dejado de tomar CellCept

Hable con su médico para ver cuál es el método anticonceptivo más adecuado según su situación personal.

Todas aquellas mujeres susceptibles de quedarse embarazadas han de dar un valor negativo en el test de embarazo, ANTES de empezar el tratamiento con CellCept.

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

- Es post-menopáusicas, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos 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 (salpingo-ooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero quirúrgicamente (histerectomía).
- Padece fallo ovárico prematuro, confirmado por un ginecólogo especialista.
- Le han diagnosticado una de las siguientes condiciones raras de nacimiento, que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña/adolescente que no ha empezado a tener el periodo, y no es posible que esté embarazada.

#### **Conducción y uso de máquinas:**

CellCept no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

### **3. CÓMO TOMAR CELLCEPT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de CellCept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La manera habitual de tomar CellCept es la siguiente:

#### **Trasplante de Riñón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 4 comprimidos (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 comprimidos por la noche.

##### Niños (entre 2 y 18 años):

La dosis varía en función de la talla del niño. El médico decidirá cual es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día.

#### **Trasplante de Corazón**

##### Adultos:

La primera dosis debe administrarse en los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

##### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de corazón.

#### **Trasplante de Hígado**

##### Adultos:

La primera dosis de CellCept oral 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 recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 comprimidos por la noche.

##### Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de CellCept en niños que han recibido un trasplante de hígado.

### **Forma de uso y vía de administración**

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

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano transplantado.

### **Si toma más CellCept del que debiera:**

Si toma más comprimidos de los que le han dicho, o si alguien accidentalmente toma su medicamento, debe acudir inmediatamente a su médico o a un hospital.

### **Si olvidó tomar CellCept:**

Si alguna vez se olvida de tomar el medicamento, tómelo en cuanto se acuerde y después continúe a las horas habituales.

### **Si interrumpe el tratamiento con CellCept:**

La interrupción del tratamiento con CellCept puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano transplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, CellCept puede producir efectos adversos en algunos pacientes, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos y/o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico realizará análisis de sangre regularmente, para registrar cualquier cambio en el número de células sanguíneas o cambios en los niveles de cualquiera de las sustancias contenidas en sangre, por ejemplo azúcar, grasa, colesterol. La aparición de efectos adversos tales como diarrea, infecciones y bajos niveles en sangre de glóbulos blancos y glóbulos rojos es más probable en niños que en adultos.

El tratamiento con CellCept reduce los mecanismos de defensa del organismo, con objeto de prevenir el rechazo del riñón, el corazón, o el hígado transplantado. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Las personas en tratamiento con CellCept pueden contraer, por consiguiente, más infecciones de lo habitual, como por ejemplo, infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario. Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos, un número muy reducido de pacientes tratados con CellCept han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

Se pueden presentar diversos efectos no deseados de tipo general, incluyendo hipersensibilidad (como anafilaxis, angioedema), fiebre, cansancio, insomnio, dolores (dolor abdominal, dolor torácico, dolores articulares, dolores musculares, dolor al orinar), cefalea, síntomas gripales, hinchazón.

Otras reacciones adversas pueden ser:

**Alteraciones de la piel** como acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, sudación, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

**Trastornos urinarios** como problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

**Trastornos del sistema digestivo y la boca** como estreñimiento, náuseas, indigestión, inflamación del páncreas, trastornos intestinales que incluyen hemorragia, inflamación del estómago, problemas del hígado, inflamación del colon, pérdida de apetito, flatulencia, encías hinchadas y úlceras bucales.

**Trastornos de los nervios y los sentidos** como convulsiones, temblor, vértigo, depresión, somnolencia, entumecimiento, espasmos musculares, ansiedad, cambios en la capacidad intelectual o en el estado de ánimo.

**Trastornos metabólicos, sanguíneos y vasculares** tales como pérdida de peso, gota, altos niveles de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales, cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y dilatación de los vasos sanguíneos.

**Trastornos de los pulmones** como neumonía, bronquitis, dificultad respiratoria, tos, líquido en la cavidad pulmonar/torácica, problemas en los senos nasales.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Sin embargo, no deje de tomar el medicamento a menos que lo haya discutido previamente con su médico.

## **5. CONSERVACIÓN DE CELLCEPT**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Cellcept después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (CAD.)

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de CellCept**

- El principio activo es micofenolato mofetilo.
- Los demás componentes son:

Comprimidos de CellCept:

celulosa microcristalina  
povidona (K-90)  
croscarmelosa sódica  
estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos:

hipromelosa  
hidroxipropil celulosa  
dióxido de titanio (E171)  
polietilenglicol 400  
índigo carmín en laca aluminica (E132)  
óxido de hierro rojo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

CellCept 500 mg, comprimidos: 1 estuche contiene 50 comprimidos (en envases blister de 10 comprimidos).

1 estuche contiene 150 comprimidos (en envases blister de 10 comprimidos).

Comprimidos:

Comprimidos CellCept: oblongos, de color azul espliego, con el grabado "CellCept 500" en una cara y el "logotipo de la Compañía" en la otra.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Titular de la Autorización de Fabricación responsable de la liberación de los lotes  
Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 608 345 18 88

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>