

Madrid, 18 de Febrero de 2008

Asunto: Casos notificados de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), en pacientes tratados con Cellcept® (Micofenolato mofetilo).

Estimado Dr.,

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), F. Hoffman-La Roche desea informarle sobre una nueva información de seguridad relacionada con CELLCEPT® (Micofenolato mofetilo).

- **Se han notificado casos aislados de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes tratados con Cellcept®. Los casos notificados se han asociado con factores de confusión, en particular, la naturaleza de la enfermedad subyacente, la inmunosupresión concomitante y la latencia entre el uso de Cellcept® y la aparición de la LMP. Sin embargo, en base a la relación temporal observada en algunos casos, no podemos excluir que Cellcept® haya contribuido a ello.**
- **La Ficha Técnica de Cellcept®, ha sido actualizada, para incluir esta nueva información. Dicha ficha técnica provisional, ha recibido la opinión positiva por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA pero aún no se ha emitido la decisión de la Comisión Europea al respecto.**
- **En pacientes tratados con Cellcept® que presenten síntomas neurológicos, los médicos deberían tener presente la LMP a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, considerándose clínicamente indicada la intervención de especialistas apropiados a la hora de evaluar y tratar al paciente. En los pacientes que desarrollen LPM, se debería considerar una reducción de la inmunosupresión total. Sin embargo, la reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados puede poner en riesgo el injerto.**

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad rara, progresiva y desmielinizante del sistema nervioso central que normalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. La causa de LMP es la reactivación del virus JC, un poliomavirus que se encuentra en forma latente en un 70-90% de la población adulta. Normalmente el virus JC permanece latente, y es típico que cause LMP solo en pacientes inmunocomprometidos. Los factores que conducen a la activación de la infección latente no se conocen en su totalidad, aunque se ha descrito como importante para la reactivación del virus JC y de la LMP la presencia de anomalías en las células T. Por lo general, los pacientes presentan junto a las anomalías focales del SNC evidencias radiográficas de enfermedad de la materia blanca, sin un efecto masivo.

Se han detectado casos de LMP en pacientes trasplantados tratados con diferentes medicamentos inmunosupresores. En el 75% de todos los casos notificados de LMP en pacientes trasplantados se presentó de forma subaguda, siendo hemiparesia, apatía y confusión las características presentadas con mayor frecuencia. En cualquier paciente trasplantado que desarrolle síntomas neurológicos centrales se debe tener en cuenta LMP.

Se han detectado casos de LMP en otros pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes VIH positivos, pacientes con cáncer y pacientes con enfermedades autoinmunes, incluido Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La incidencia de LMP en enfermedades autoinmunes se desconoce, aunque existen casos recogidos en la literatura. Se ha notificado LMP en pacientes con LES tratados con prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y otros inmunosupresores.

Cellcept® y LMP

Los datos relacionados con las notificaciones de la LMP y Cellcept® han sido revisados por el CHMP de la EMA.

Cellcept® (micofenolato mofetilo), se encuentra comercializado desde hace más de 10 años, es un agente inmunosupresor indicado en combinación con ciclosporina y corticoides para la profilaxis del rechazo agudo de

trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático, y en niños y adolescentes (2-18 años) que reciban un trasplante renal.

Se han descrito casos aislados de LMP en pacientes tratados con Cellcept® (trasplantados de riñón, corazón y pulmón, y en pacientes con LES). En la Unión Europea, Cellcept® no está autorizado para el tratamiento del LES.

Los pacientes trasplantados fueron varones (edad 33-62 años) en tratamiento concomitantemente con otros inmunosupresores (p.ej. tacrolimus, basiliximab, prednisona y ciclosporina). Los pacientes relacionados con los casos notificados de LES fueron mujeres de entre 40-53 años y padecían LES de larga evolución. Los pacientes con LES estaban tomando medicación concomitante, entre la que se encontraban ciclosporina, ciclofosfamida y esteroides. Los diagnósticos se confirmaron tras la detección del virus JC en el líquido cefalorraquídeo y/o en la biopsia cerebral. La evolución de estos casos fue variada, desde mejoría hasta fallecimiento.

En pacientes tratados con Cellcept® que presenten síntomas neurológicos, la LMP se debería tener presente a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, considerándose indicada la intervención de especialistas apropiados a la hora de evaluar y tratar al paciente. En los pacientes que desarrollen LPM, se debería considerar una reducción de la inmunosupresión total. Sin embargo, la reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados puede poner en riesgo el injerto. Además de reducir la inmunosupresión total, no hay intervenciones que puedan prevenir de manera relevante la LPM, o tratarla adecuadamente si se desarrolla.

Roche continuará monitorizando la seguridad de Cellcept® a través de los mecanismos de notificación establecidos y notificará a las autoridades sanitarias cualquier acontecimiento adverso grave. Puede ayudarnos en esta monitorización de la seguridad de Cellcept® informándonos de las reacciones adversas. Agradeceríamos nos proporcionase tanta información como sea posible, adjuntando información sobre el historial clínico, cualquier medicación concomitante, y fechas de aparición del efecto adverso y de tratamiento.

Usted puede ayudarnos en el seguimiento de la seguridad de Cellcept® comunicándonos las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia de Roche (madrid.drug_safety@roche.com/ 91 3248182) y/o al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente.

Si usted tiene alguna pregunta o necesita información adicional sobre el uso de Cellcept®, por favor póngase en contacto con:

Dra. Carmen Marqués - Directora del Departamento Médico (Tel 91 3248156)
Dra. M^a José Sánchez Navarro - Jefe Unidad Seguridad de Medicamentos (Tel. 91 3248182)

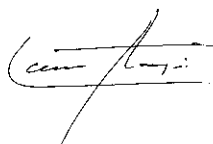
Anexo:

Se adjunta Ficha Técnica con los cambios mencionados, según ha sido autorizada en la sesión plenaria del CHMP de Enero del 2008.

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Muy atentamente,

ROCHE FARMA, S.A.



Dra. Carmen Marqués
Directora del Departamento Médico



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 allogénico 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/m², 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 m², deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con 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 (≥ 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 ml•min⁻¹•1,73 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 período de lactancia (ver la 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. La supresión excesiva del sistema inmunitario aumenta la vulnerabilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). **En pacientes tratados con CellCept se han notificado casos, alguno de ellos mortales, de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). En general, los casos notificados presentaban factores de riesgo para la LMP, como tratamiento inmunosupresor y función inmune deteriorada. En pacientes inmunodeprimidos que presenten síntomas neurológicos, los clínicos deben tener en cuenta la LMP a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, y estaría indicado desde un punto de vista clínico realizar una consulta con el neurólogo. En los pacientes que desarrollen LMP, se debe considerar reducir la inmunosupresión total. Sin embargo, en pacientes trasplantados, reducir la inmunosupresión puede suponer un riesgo de rechazo del injerto. 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 x 10⁹/microlitro). 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 fosforibosil 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 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 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. valaciclovir. **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 C_{max} 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 norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de CellCept. **Tacrolimus:** En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con CellCept y tacrolimus, el AUC y la C_{max} 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**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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/m² 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 < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100); raras (≥ 1/10.000 < 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	Panцитopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hipopotasemia, 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, hipertensión, 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, ileo, 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, 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. **Aparato digestivo:** colitis incluyen colitis por citomegalovirus, (≥1/100 <1/10), pancreatitis (≥1/100 <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. **En pacientes tratados con CellCept se han notificado casos, alguno de ellos mortales, de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).** En general, los casos notificados presentaban factores de riesgo para la LMP, como tratamiento inmunosupresor y función inmune deteriorada. Se ha comunicado agranulocitosis (≥1/1000 <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. **Hipersensibilidad:** Se han notificado

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica. Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6. **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-morfolinoetilico 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_{max} 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_{max} aproximadamente un 40 % más baja que en el período 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⁻¹·1,73 m²), 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 posttrasplante. 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/m² 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 períodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos 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_{max}) 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_{max}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día. Dos estudios de toxicidad (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 mg·kg⁻¹·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 mg·kg⁻¹·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 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 mg·kg⁻¹·día⁻¹ (incluyendo anoftalmia, agnata, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg·kg⁻¹·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 linfóide 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: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 400, índigo carmin en laca aluminica (E132), óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período 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 blisters de 10 unidades). 1 estuche contiene 150 comprimidos (en blisters 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.ema.europa.eu/>