

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 500 mg, comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos y blancos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Myclausen está indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroide 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 debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

Posología

Uso en trasplante renal

Adultos

El tratamiento debe iniciarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante renal es de 1 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Población pediátrica de 2 a 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 deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Myclausen comprimidos a 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 una reducción de la dosis temporal o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Población pediátrica < 2 años

Los datos de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son limitados. Estos son insuficientes para realizar una recomendación posológica y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardíaco

Adultos

El tratamiento debe iniciarse 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).

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

Se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso (IV) durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de Myclausen 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).

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g administrados dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 /ml/min/1,73 m²), se deben evitar dosis superiores a 1 g administrado dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No hay datos disponibles en pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático. No hay datos disponibles en 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 Myclausen. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Myclausen tras el rechazo del corazón trasplantado. No hay datos farmacocinéticos disponibles durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No hay datos disponibles para el tratamiento de primer rechazo o rechazo refractario en pacientes pediátricos sometidos a trasplante.

Forma de administración

Administración oral. Las tabletas recubiertas deberán tragarse enteras con un vaso de agua.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben triturar los comprimidos.

4.3 Contraindicaciones

- Myclausen no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a Myclausen (ver sección 4.8).
- Myclausen no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).
- No se debe comenzar el tratamiento con Myclausen en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. (ver sección 4.6).
- Myclausen no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- Myclausen no se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben Myclausen 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 protector solar con factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Myclausen, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones están a menudo relacionadas con una elevada carga de inmunosupresión total, y pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos con deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19, y se debe considerar una actuación clínica apropiada.

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

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron Micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de Micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda

que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Myclausen debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Myclausen, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Myclausen 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 debe interrumpir o finalizar el tratamiento con Myclausen si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Myclausen. Cualquier cambio en el tratamiento con Myclausen, se debe llevar 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 indicar a los pacientes que reciben tratamiento con Myclausen que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de insuficiencia de médula ósea.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Myclausen las vacunas 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 debe observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal

Se ha asociado el micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Myclausen se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

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

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA como, por ejemplo, de la ciclosporina a otros carentes de este efecto, tales como tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de Myclausen (ver también sección 4.5). Podría ser conveniente el seguimiento farmacoterapéutico del MPA al cambiar la terapia de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar la inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o remoción de una medicación con interacciones).

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

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

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (ver sección 4.8).

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 - 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 - 27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, Myclausen está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con Myclausen. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento con Myclausen, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para consultar las medidas de anticoncepción en hombres ver sección 4.6.

Materiales educativos

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

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administró con micofenolato mofetilo que cuando se administró 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 e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

Se observó un descenso en la exposición al MPA cuando se administraron antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, junto con micofenolato mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

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

Se deberá tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de Myclausen.

Colestiramina

Tras la administración de una única dosis 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 una disminución del AUC del MPA de un 40 % (ver sección 4.4, y sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administren de forma concomitante, debido a su potencial para reducir la eficacia de Myclausen.

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 CsA, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30 %. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición al MPA del 30 - 50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición al MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan las bacterias productoras de β -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, antibióticos de las clases aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que conduce a una exposición sistémica reducida al MPA. Se dispone de información sobre los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial (concentración mínima) de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de los antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. El cambio en la dosis inicial puede no representar con exactitud los cambios en la exposición general al MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de Myclausen normalmente no debería ser necesario en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante la administración de la combinación e inmediatamente después de la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacin y metronidazol

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato mofetilo con norfloxacin o con metronidazol por separado en voluntarios sanos. Sin embargo, la combinación de norfloxacin y metronidazol redujo la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato mofetilo

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede cambiar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con Myclausen.

Isavuconazol

Se observó un aumento de la exposición al MPA ($AUC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se compararon las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

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 micofenolato mofetilo (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) dé lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario un ajuste de la dosis de Myclausen. Se debe 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 Myclausen y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales

La farmacodinamia y la farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas en un grado clínicamente relevante por la administración simultánea de micofenolato mofetilo (ver además sección 5.2).

Rifampicina

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

Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato mofetilo con sevelamer disminuyó la $C_{máx}$ del MPA y el AUC_{0-12h} en un 30 % y 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (esto es, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar Myclausen al menos una hora antes o tres horas después de la toma de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. No hay datos disponibles de micofenolato mofetilo con otros quelantes de fosfato que no sea sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{máx} 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 micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes sometidos a trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

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).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones potenciales

La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en monos eleva al triple el valor AUC plasmático 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con Myclausen, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Myclausen. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

Myclausen está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo (ver sección 4.3).

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

Antes de comenzar el tratamiento con Myclausen, las mujeres en edad fértil deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 2 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba se debe realizar 8 - 10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8 - 10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otro test 8 - 10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas a Myclausen durante el embarazo en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (p. ej. coloboma);
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;
- Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Myclausen está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes (ver sección 4.3).

Hombres

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

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

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

Fertilidad

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2- 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en pacientes de trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 3 g/día en pacientes de trasplante cardiaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día 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 para pacientes de trasplante renal y aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada para pacientes de trasplante cardiaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El micofenolato mofetilo tiene un efecto moderado sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

El micofenolato mofetilo puede provocar somnolencia, confusión, mareos, temblores o hipotensión, por lo que se recomienda a los pacientes que tengan precaución al momento de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y /o severas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6%), leucopenia (hasta un 45,8%), infecciones bacterianas (hasta un 39,9%) y vómitos (hasta un 39,1%). Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Tabla con el listado de reacciones adversas

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardiaco.

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones bacterianas	Muy común	Muy común	Muy común
Infecciones fúngicas	Común	Muy común	Muy común
Infecciones por protozoos	Poco común	Poco común	Poco común
Infecciones virales	Muy común	Muy común	Muy común
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (inclusive quistes y pólipos)			
Neoplasias benignas de la piel	Común	Común	Común
Linfoma	Poco común	Poco común	Poco común
Trastorno linfoproliferativo	Poco común	Poco común	Poco común
Neoplasia	Común	Común	Común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Cáncer de piel	Común	Poco común	Común
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			
Anemia	Muy común	Muy común	Muy común
Aplasia pura de glóbulos rojos	Poco común	Poco común	Poco común
Insuficiencia de médula ósea	Poco común	Poco común	Poco común
Equimosis	Común	Común	Muy común
Leucocitosis	Común	Muy común	Muy común
Leucopenia	Muy común	Muy común	Muy común
Pancitopenia	Común	Común	Poco común
Pseudolinfoma	Poco común	Poco común	Común
Trombocitopenia	Común	Muy común	Muy común
Desórdenes del metabolismo y nutricionales			
Acidosis	Común	Común	Muy común
Hipercolesterolemia	Muy común	Común	Muy común
Hiperglucemia	Común	Muy común	Muy común
Hipercalemia	Común	Muy común	Muy común
Hiperlipidemia	Común	Común	Muy común
Hipocalcemia	Común	Muy común	Común
Hipocalemia	Común	Muy común	Muy común
Hipomagnesemia	Común	Muy común	Muy común
Hipofosfatemia	Muy común	Muy común	Común
Hiperuricemia	Común	Común	Muy común
Gota	Común	Común	Muy común
Disminución de peso	Común	Común	Común
Trastornos psiquiátricos			
Estado de confusión	Común	Muy común	Muy común
Depresión	Común	Muy común	Muy común
Insomnio	Común	Muy común	Muy común
Agitación	Poco común	Común	Muy común
Ansiedad	Común	Muy común	Muy común
Exceso de pensamientos	Poco común	Común	Común
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	Común	Muy común	Muy común
Cefalea	Muy común	Muy común	Muy común
Hipertonía	Común	Común	Muy común
Parestesia	Común	Muy común	Muy común
Somnolencia	Común	Común	Muy común
Temblores	Común	Muy común	Muy común
Convulsiones	Común	Común	Común
Disgeusia	Poco común	Poco común	Común
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	Común	Muy común	Muy común
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Muy común	Muy común	Muy común
Hipotensión	Común	Muy común	Muy común
Linfocele	Poco común	Poco común	Poco común
Trombosis venosa	Común	Común	Común
Vasodilatación	Común	Común	Muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Bronquiectasias	Poco común	Poco común	Poco común
Tos	Muy común	Muy común	Muy común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Disnea	Muy común	Muy común	Muy común
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco común	Muy rara	Muy rara
Efusión pleural	Común	Muy común	Muy común
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco común	Poco común
Trastornos gastrointestinales			
Distensión abdominal	Común	Muy común	Común
Dolor abdominal	Muy común	Muy común	Muy común
Colitis	Común	Común	Común
Constipación	Muy común	Muy común	Muy común
Disminución del apetito	Común	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común	Muy común
Dispepsia	Muy común	Muy común	Muy común
Esofagitis	Común	Común	Común
Eructación	Poco común	Poco común	Común
Flatulencia	Común	Muy común	Muy común
Gastritis	Común	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal	Común	Común	Común
Úlcera gastrointestinal	Común	Común	Común
Hiperplasia gínival	Común	Común	Común
Íleo	Común	Común	Común
Úlceras bucales	Común	Común	Común
Náuseas	Muy común	Muy común	Muy común
Pancreatitis	Poco común	Común	Poco común
Estomatitis	Común	Común	Común
Vómitos	Muy común	Muy común	Muy común
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	Poco común	Común	Común
Hipogammaglobulinemia	Poco común	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Común	Común	Común
Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	Común	Poco común	Muy común
Aumento de la enzima hepática	Común	Muy común	Muy común
Hepatitis	Común	Muy común	Poco común
Hiperbilirrubinemia	Común	Muy común	Muy común
Ictericia	Poco común	Común	Común
Trastornos cutáneos y subcutáneos			
Acné	Común	Común	Muy común
Alopecia	Común	Común	Común
Sarpullido	Común	Muy común	Muy común
Hipertrofia de la piel	Común	Común	Muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Común	Común	Muy común
Debilidad muscular	Común	Común	Muy común
Trastornos renales y urinarios			
Aumento de creatinina en sangre	Común	Muy común	Muy común
Aumento de urea en sangre	Poco común	Muy común	Muy común
Hematuria	Muy común	Común	Común
Insuficiencia renal	Común	Muy común	Muy común
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			
Astenia	Muy común	Muy común	Muy común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Escalofríos	Común	Muy común	Muy común
Edema	Muy común	Muy común	Muy común
Hernia	Común	Muy común	Muy común
Incomodidad	Común	Común	Común
Dolor	Común	Muy común	Muy común
Pirexia	Muy común	Muy común	Muy común
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco común	Poco común	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas

Los pacientes que reciben regímenes de tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato mofetilo, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). 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

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen riesgo aumentado de contraer infecciones bacterianas, virales y fúngicas (algunas de las cuales podrían resultar en la muerte), inclusive aquellas causadas por agentes oportunistas y reactivación de virus latentes. El riesgo aumenta con una carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones más severas fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático con seguimiento de al menos 1 año fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome CMV y herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome CMV fue del 13,5%. Se han reportado casos de nefropatía asociada a poliomavirus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el micofenolato mofetilo.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Las citopenias, inclusive la leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo y pueden provocar o contribuir a que ocurran infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han informado casos de agranulocitosis y neutropenia; por lo tanto, se aconseja el seguimiento regular de los pacientes que tomen micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). Ha habido informes de anemia aplásica e insuficiencia de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, habiendo llegado en algunos casos a ser fatales. Se han informado casos de aplasia de glóbulos rojos (PRCA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, inclusive anomalía de Pelger-Huet adquirida, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no están asociados a una función alterada de neutrófilos. Estos cambios podrían sugerir una 'desviación a la izquierda' en cuanto a la madurez de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, el cual podría interpretarse erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos tales como los tratados con micofenolato mofetilo.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo. Se reportaron de manera frecuente úlceras bucales, esofágicas,

gástricas, duodenales, e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis durante los ensayos clínicos pivotaes. No obstante, los trastornos gastrointestinales más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de los pacientes con diarrea asociada al micofenolato mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia vellositaria intestinal (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, inclusive edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales

Se han informado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas al micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos

Se han observado malformaciones congénitas en la etapa de post-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos.

Trastornos del sistema inmunológico

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han informado muy frecuentemente casos de edema, inclusive edema periférico, facial y escrotal durante los ensayos pivotaes. Asimismo, se reportaron muy frecuentemente casos de dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo en el período pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada al micofenolato mofetilo y al ácido micofenólico, caracterizada por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos registrados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en un estudio clínico que reclutó a 92 pacientes pediátricos de entre 2 y 18 años de edad quienes recibieron 600 mg/m² de micofenolato mofetilo por vía oral dos veces al día, fueron en general similares a los observados en los pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día. Sin embargo, los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en los niños menores de 6 años, en comparación con los adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada

En general, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrán tener mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor combinado, podrían tener más riesgo de contraer determinadas infecciones (inclusive enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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 debe interrumpir o reducir la dosis de Myclausen (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestrantes 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

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetilico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; 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.

Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4 + humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 micofenolato mofetilo 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 pacientes sometidos a trasplante renal. 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.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces 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, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C_{max} aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

Biotransformación

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

Eliminación

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 en 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.

Al interferir con la recirculación enterohepática del medicamento, los secuestrantes de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

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

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

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/1,73 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. 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 AUC₀₋₁₂ del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC₀₋₁₂ 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 Myclausen.

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 estos procesos dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (de entre 2 y 18 años de edad), 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 micofenolato mofetilo 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 de avanzada

No se han constatado alteraciones en la farmacocinética del micofenolato mofetilo y sus metabolitos en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con pacientes más jóvenes trasplantados.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

En un ensayo realizado en 18 mujeres no trasplantadas (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato mofetilo (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 del micofenolato mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la coadministración de micofenolato mofetilo (ver también la sección 4.5).

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_{máx}) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/ día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o C_{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.

En los estudios de teratogenia se produjeron resorpciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 /mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnasia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 /m/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/ día en 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 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

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina
povidona (K-30)
croscarmelosa sódica
estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos

alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) dióxido de titanio (E 171)
macrogol 3000
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio y PVC que contienen 10 comprimidos recubiertos con película.

Cada envase de cartón contiene 50 o 150 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/647/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 7/octubre/2010
Fecha de la última renovación: 27/mayo/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 250 mg, cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas blancas oblongas

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Myclausen, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos, niños y adolescentes de 2 a 18 años, sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Uso en trasplante renal

Adultos

El tratamiento debe iniciarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante renal es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Población pediátrica de 2 a 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). Las cápsulas deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² como mínimo. Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de cápsulas de micofenolato mofetilo (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día cápsulas de micofenolato mofetilo (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 una reducción de la dosis temporal o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Población pediátrica < 2 años

Los datos de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son limitados. Estos son insuficientes para realizar una recomendación posológica y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardíaco

Adultos

El tratamiento debe iniciarse 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).

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

Se debe administrar micofenolato mofetilo intravenoso (IV) durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de Myclausen 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).

Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g administrados dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), se deben evitar dosis superiores a 1 g administrado dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No hay datos disponibles en pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático. No hay datos disponibles en 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 Myclausen. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Myclausen tras el rechazo del corazón trasplantado. No hay datos farmacocinéticos disponibles durante el rechazo del hígado trasplantado.

Población pediátrica

No hay datos disponibles para el tratamiento de primer rechazo o rechazo refractario en pacientes pediátricos trasplantados.

Forma de administración

Administración oral. Las cápsulas duras deben tragarse con un vaso de agua. No deben abrirse ni romperse.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Dado que se han observado efectos teratogénicos del micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se deben abrir o triturar las cápsulas para evitar la inhalación del polvo contenido en las cápsulas, así como el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

4.3 Contraindicaciones

- Myclausen no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a Myclausen (ver sección 4.8).
- Myclausen no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección 4.6).
- No se debe comenzar el tratamiento con Myclausen en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. (ver sección 4.6).
- Myclausen no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver sección 4.6).
- Myclausen no se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasias

Los pacientes que reciben Myclausen 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 protector solar con factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Myclausen, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones están a menudo relacionadas con una elevada carga de inmunosupresión total, y pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos con deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19, y se debe considerar una actuación clínica apropiada.

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

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron Micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de Micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Myclausen debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Myclausen, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Myclausen 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 debe interrumpir o finalizar el tratamiento con Myclausen si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$).

En pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Myclausen. Cualquier cambio en el tratamiento con Myclausen, se debe llevar 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 indicar a los pacientes que reciben tratamiento con Myclausen que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de insuficiencia de médula ósea.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Myclausen las vacunas 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 debe observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal

Se ha asociado el micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Myclausen se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

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

Interacciones

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como, por ejemplo, tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de Myclausen (ver también sección 4.5). Podría ser conveniente el seguimiento farmacoterapéutico del MPA al cambiar la terapia de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para

asegurar la inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o remoción de una medicación con interacciones).

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

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

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (ver sección 4.8).

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45 - 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23 - 27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, Myclausen está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (p. ej. métodos anticonceptivos, prueba de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con Myclausen. El médico debe asegurar que las mujeres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción (ver sección 4.6)

Dada la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método anticonceptivo fiable (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Myclausen, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de fallo de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para consultar las medidas de anticoncepción en hombres ver sección 4.6.

Materiales educativos

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

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administró con micofenolato mofetilo que cuando se administró 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 e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (e.g. colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

Se deberá tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de Myclausen.

Colestiramina

Tras la administración de una única dosis 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 una disminución del AUC del MPA de un 40 % (ver sección 4.4, y sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administren de forma concomitante, debido a su potencial para reducir la eficacia de Myclausen.

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 CsA, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30 %. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Los antibióticos que eliminan las bacterias productoras de β -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, antibióticos de las clases aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que conduce a una exposición sistémica reducida al MPA. Se dispone de información sobre los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial (concentración mínima) de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de los antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión

del antibiótico. El cambio en la dosis inicial puede no representar con exactitud los cambios en la exposición general al MPA. Por lo tanto, un cambio en la dosis de Myclausen normalmente no debería ser necesario en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante la administración de la combinación e inmediatamente después de la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacin y metronidazol

No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato mofetilo con norfloxacin o con metronidazol por separado en voluntarios sanos. Sin embargo, la combinación de norfloxacin y metronidazol redujo la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato mofetilo

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

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

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede cambiar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con Myclausen.

Isavuconazol

Se observó un aumento de la exposición al MPA ($AUC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Terlmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de a isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

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 micofenolato mofetilo (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) dé lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario un ajuste de la dosis de Myclausen. Se debe 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 Myclausen y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales

La farmacodinamia y la farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas en un grado clínicamente relevante por la administración simultánea de micofenolato mofetilo (ver también sección 5.2).

Rifampicina

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

Sevelamer

La administración concomitante de micofenolato mofetilo con sevelamer disminuyó la $C_{\text{máx}}$ del MPA y el AUC_{0-12h} en un 30 % y 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (esto es, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar Myclausen al menos una hora antes o tres horas después de la toma de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. No hay datos disponibles de micofenolato mofetilo con otros quelantes de fosfato que no sea sevelamer.

Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ 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 micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes sometidos a trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato mofetilo (ver además sección 4.4).

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).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones potenciales

La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en monos eleva al triple el valor AUC plasmático 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método fiable de anticoncepción (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con Myclausen, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Myclausen. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

Myclausen está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo.

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

Antes de comenzar el tratamiento con Myclausen, las mujeres en edad fértil se deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 2 mUI/ml para descartar la exposición accidental de un embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba se debe realizar 8 - 10 días después de la primera. Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8 - 10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y

otro test 8 - 10 días después. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción) . Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo.
- En base a la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas a Myclausen en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (p. ej. coloboma);
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;
- Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Myclausen está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes (ver sección 4.3).

Hombres

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

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

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos

fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar con un profesional sanitario cualificado los riesgos potenciales de engendrar un hijo.

Fertilidad

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en 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/día 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El micofenolato mofetilo tiene un efecto moderado sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

El micofenolato mofetilo puede provocar somnolencia, confusión, mareos, temblores o hipotensión, por lo que se recomienda a los pacientes que tengan precaución al momento de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y /o severas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo en combinación con ciclosporina y corticoesteroides fueron diarrea (hasta un 52,6%), leucopenia (hasta un 45,8%), infecciones bacteriana (hasta un 39,9%) y vómitos (hasta un 39,1%) entre otras. Se han observado también indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Tabla con el listado de reacciones adversas

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas reacciones adversas en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 1 Tabla 1 Reacciones adversas

Reacción adversa (MedDRA)	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones bacterianas	Muy común	Muy común	Muy común
Infecciones fúngicas	Común	Muy común	Muy común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones por protozoos	Poco común	Poco común	Poco común
Infecciones virales	Muy común	Muy común	Muy común
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (inclusive quistes y pólipos)			
Neoplasias benignas de la piel	Común	Común	Común
Linfoma	Poco común	Poco común	Poco común
Trastorno linfoproliferativo	Poco común	Poco común	Poco común
Neoplasia	Común	Común	Común
Cáncer de piel	Común	Poco común	Común
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			
Anemia	Muy común	Muy común	Muy común
Aplasia pura de glóbulos rojos	Poco común	Poco común	Poco común
Insuficiencia de médula ósea	Poco común	Poco común	Poco común
Equimosis	Común	Común	Muy común
Leucocitosis	Común	Muy común	Muy común
Leucopenia	Muy común	Muy común	Muy común
Pancitopenia	Común	Común	Poco común
Pseudolinfoma	Poco común	Poco común	Común
Trombocitopenia	Común	Muy común	Muy común
Desórdenes del metabolismo y nutricionales			
Acidosis	Común	Común	Muy común
Hipercolesterolemia	Muy común	Común	Muy común
Hiperglucemia	Común	Muy común	Muy común
Hipercalemia	Común	Muy común	Muy común
Hiperlipidemia	Común	Común	Muy común
Hipocalcemia	Común	Muy común	Común
Hipocalemia	Común	Muy común	Muy común
Hipomagnesemia	Común	Muy común	Muy común
Hipofosfatemia	Muy común	Muy común	Común
Hiperuricemia	Común	Común	Muy común
Gota	Común	Común	Muy común
Disminución de peso	Común	Común	Común
Trastornos psiquiátricos			
Estado de confusión	Común	Muy común	Muy común
Depresión	Común	Muy común	Muy común
Insomnio	Común	Muy común	Muy común
Agitación	Poco común	Común	Muy común
Ansiedad	Común	Muy común	Muy común
Exceso de pensamientos	Poco común	Común	Común
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	Común	Muy común	Muy común
Cefalea	Muy común	Muy común	Muy común
Hipertonía	Común	Común	Muy común
Parestesia	Común	Muy común	Muy común
Somnolencia	Común	Común	Muy común
Temblores	Común	Muy común	Muy común
Convulsiones	Común	Común	Común
Disgeusia	Poco común	Poco común	Común
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	Común	Muy común	Muy común
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Muy común	Muy común	Muy común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Hipotensión	Común	Muy común	Muy común
Linfocele	Poco común	Poco común	Poco común
Trombosis venosa	Común	Común	Común
Vasodilatación	Común	Común	Muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Bronquiectasias	Poco común	Poco común	Poco común
Tos	Muy común	Muy común	Muy común
Disnea	Muy común	Muy común	Muy común
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco común	Muy rara	Muy rara
Efusión pleural	Común	Muy común	Muy común
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco común	Poco común
Trastornos gastrointestinales			
Distensión abdominal	Común	Muy común	Común
Dolor abdominal	Muy común	Muy común	Muy común
Colitis	Común	Común	Común
Constipación	Muy común	Muy común	Muy común
Disminución del apetito	Común	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común	Muy común
Dispepsia	Muy común	Muy común	Muy común
Esofagitis	Común	Común	Común
Eructación	Poco común	Poco común	Común
Flatulencia	Común	Muy común	Muy común
Gastritis	Común	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal	Común	Común	Común
Úlcera gastrointestinal	Común	Común	Común
Hiperplasia gínival	Común	Común	Común
Íleo	Común	Común	Común
Úlceras bucales	Común	Común	Común
Náuseas	Muy común	Muy común	Muy común
Pancreatitis	Poco común	Común	Poco común
Estomatitis	Común	Común	Común
Vómitos	Muy común	Muy común	Muy común
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	Poco común	Común	Común
Hipogammaglobulinemia	Poco común	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Común	Común	Común
Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	Común	Poco común	Muy común
Aumento de la enzima hepática	Común	Muy común	Muy común
Hepatitis	Común	Muy común	Poco común
Hiperbilirrubinemia	Común	Muy común	Muy común
Ictericia	Poco común	Común	Común
Trastornos cutáneos y subcutáneos			
Acné	Común	Común	Muy común
Alopecia	Común	Común	Común
Sarpullido	Común	Muy común	Muy común
Hipertrofia de la piel	Común	Común	Muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Común	Común	Muy común
Debilidad muscular	Común	Común	Muy común

Reacción adversa (MedDRA) Clasificación por Órganos y Sistemas	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante cardíaco
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios			
Aumento de creatinina en sangre	Común	Muy común	Muy común
Aumento de urea en sangre	Poco común	Muy común	Muy común
Hematuria	Muy común	Común	Común
Insuficiencia renal	Común	Muy común	Muy común
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			
Astenia	Muy común	Muy común	Muy común
Escalofríos	Común	Muy común	Muy común
Edema	Muy común	Muy común	Muy común
Hernia	Común	Muy común	Muy común
Incomodidad	Común	Común	Común
Dolor	Común	Muy común	Muy común
Pirexia	Muy común	Muy común	Muy común
Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo	Poco común	Poco común	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas

Los pacientes que reciben regímenes de tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato mofetilo, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). 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

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen riesgo aumentado de contraer infecciones bacterianas, virales y fúngicas (algunas de las cuales podrían resultar en la muerte), inclusive aquellas causadas por agentes oportunistas y reactivación de virus latentes. El riesgo aumenta con una carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones más severas fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático con seguimiento de al menos 1 año fueron candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome CMV y herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome CMV fue del 13,5%. Se han reportado casos de nefropatía asociada a poliomavirus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el micofenolato mofetilo.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Las citopenias, inclusive la leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo y pueden provocar o contribuir a que ocurran infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han informado casos de agranulocitosis y neutropenia; por lo tanto, se aconseja el seguimiento regular de los pacientes que tomen micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). Ha habido informes de anemia aplásica e insuficiencia de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, habiendo llegado en algunos casos a ser fatales. Se han informado casos de aplasia de glóbulos rojos (PRCA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, inclusive anomalía de Pelger-Huet adquirida, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no están asociados a

una función alterada de neutrófilos. Estos cambios podrían sugerir una ‘desviación a la izquierda’ en cuanto a la madurez de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, el cual podría interpretarse erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos tales como los tratados con micofenolato mofetilo.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo. Se reportaron de manera frecuente úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales, e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis durante los ensayos clínicos pivotaes. No obstante, los trastornos gastrointestinales más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de los pacientes con diarrea asociada al micofenolato mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia vellositaria intestinal (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, inclusive edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales

Se han informado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas al micofenolato mofetilo, principalmente en el primer semestre, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos

Se han observado malformaciones congénitas en la etapa de post-comercialización en hijos de pacientes expuestos a micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos.

Trastornos del sistema inmunológico

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han informado muy frecuentemente casos de edema, inclusive edema periférico, facial y escrotal durante los ensayos pivotaes. Asimismo, se reportaron muy frecuentemente casos de dolor musculoesquelético tal como mialgia, y dolor de cuello y espalda.

Se ha descrito la aparición de síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de síntesis de purina de novo en el período pos-comercialización, como una reacción proinflamatoria paradójica asociada al micofenolato mofetilo y al ácido micofenólico, caracterizada por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los casos registrados en la literatura mostraron rápida mejoría al suspender el medicamento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en un estudio clínico, que reclutó a 92 pacientes pediátricos de entre 2 y 18 años de edad quienes recibieron 600 mg/m² de micofenolato mofetilo por vía oral dos veces al día, fueron en general similares a los observados en los pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces al día. Sin embargo, los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en los niños menores de 6 años, en comparación con los adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada

En general, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrán tener mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor combinado, podrían tener más riesgo de contraer determinadas infecciones (inclusive enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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 debe interrumpir o reducir la dosis de Myclausen (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los sequestrantes 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

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la IMPDH; 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. Además de su efecto inhibitorio en la IMPDH y la consiguiente privación de linfocitos, el MPA también influye en los puntos de control celular responsables de la programación metabólica de los linfocitos. Se ha demostrado, utilizando células T CD4 + humanas, que el MPA modifica las actividades transcripcionales en los linfocitos pasando de un estado proliferativo a procesos catabólicos relevantes para el metabolismo y la supervivencia, conduciendo a un estado anérgico de las células T, por lo que las células dejan de responder a su antígeno específico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 persisténcia completa.

La actividad inmunosupresora de micofenolato mofetilo 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 pacientes sometidos a trasplante renal. 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.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces 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, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático presentaron unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3 - 6 meses posteriores al trasplante).

Biotransformación

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

Eliminación

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 en 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.

Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestrantes de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

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

La recirculación enterohepática interfiere con la determinación precisa de los parámetros de disposición del MPA; sólo se pueden indicar valores aparentes. En voluntarios sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron valores de aclaramiento aproximados de 10,6 l/h y 8,27 l/h respectivamente y valores de semivida de 17 h. En los pacientes trasplantados, los valores medios de aclaramiento fueron más altos (rango 11,9-34,9 l/h) y los valores medios de semivida más cortos (5-11 h) con escasa diferencia entre los pacientes con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos. En los diversos pacientes, estos parámetros de eliminación varían según el tipo de tratamiento conjunto con otros inmunosupresores, el tiempo postrasplante, la concentración de albúmina plasmática y la función

renal. Estos factores explican por qué se observa una exposición reducida cuando se administra micofenolato mofetilo conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.5) y por qué las concentraciones plasmáticas tienden a aumentar con el tiempo en comparación a lo que se observa inmediatamente después del trasplante.

Poblaciones especiales

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/1,73 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. 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 AUC₀₋₁₂ del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC₀₋₁₂ 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 Myclausen.

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 estos procesos dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), 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 micofenolato mofetilo 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 de edad avanzada

No se ha hallado que la farmacocinética del micofenolato mofetilo y sus metabolitos se altere en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con pacientes trasplantados más jóvenes.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato mofetilo (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 0,20 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 micofenolato mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente relevante por la coadministración de micofenolato mofetilo (ver también la sección 4.5).

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 $C_{máx}$) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/ día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o $C_{máx}$) 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.

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 /mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnata, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 /mg/kg/día (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/ día en 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

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (maíz)

Croscarmelosa sódica

Povidona (K-30)

Estearato magnésico

Cáscaras de las cápsulas

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio y PVC que contienen 10 cápsulas duras.

Cada envase de cartón contiene 100 o 300 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/647/003-004

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

Fecha de la primera autorización: 7/octubre/2010

Fecha de la última renovación: 27/mayo/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

Plan de gestión de riesgos (PGR)

No procede.

Medidas adicionales de minimización de riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato del programa educacional y un cuestionario de seguimiento de embarazo, incluyendo el medio de comunicación, la modalidad de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educacional tiene como objetivo asegurar que los profesionales sanitarios y los pacientes sean conscientes de la teratogenicidad y la mutagenicidad, la necesidad de pruebas de embarazo antes de empezar el tratamiento con Myclausen, las medidas anticonceptivas requeridas tanto para pacientes masculinos como femeninos y qué hacer en caso de embarazo durante el tratamiento con Myclausen.

El TAC debe asegurar que, en cada Estado Miembro (EM) donde Myclausen esté comercializado, a todos los profesionales sanitarios y pacientes que sean susceptibles de prescribir, dispensar o usar Myclausen se les proporcionen el siguiente paquete educacional:

Materiales educacionales para el médico
Paquete de información para el paciente

El material educacional a los profesionales sanitarios debe contener:

La Ficha Técnica
Guía para el profesional sanitario

El paquete de información para el paciente debe contener:

- El prospecto
- Guía para los pacientes

Los materiales educativos se deben implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento y deben contener los siguientes elementos clave:

Se deben proporcionar guías separadas para profesionales sanitarios y para pacientes. Para pacientes, el texto debe ser separado adecuadamente para hombres y mujeres. Estas guías deben cubrir las siguientes áreas:

Una introducción en cada guía informará al lector que el propósito de la guía es explicarle que se debe evitar una exposición fetal y como minimizar el riesgo de malformaciones congénitas y abortos espontáneos asociados a micofenolato mofetilo. Explicará que aunque esta guía es muy importante no proporciona toda la información sobre micofenolato mofetilo y que se debe leer detenidamente la Ficha Técnica (para profesionales sanitarios) y el prospecto (pacientes) que se proporcionan con el medicamento.

Antecedentes sobre la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo en humanos. Esta sección proporcionará antecedentes importantes relativos a la teratogenicidad y mutagenicidad de micofenolato mofetilo. Proporcionará detalles sobre la naturaleza y la magnitud del riesgo en línea con la información proporcionada en la Ficha Técnica. La información proporcionada en esta sección facilitará un conocimiento correcto del riesgo y explicará la justificación de las siguientes medidas de prevención de embarazo. Las guías también deben mencionar que los pacientes no deben dar este medicamento a cualquier otra persona.

Asesoramiento de los pacientes: esta sección enfatizará la importancia de un diálogo riguroso, informativo y permanente entre el paciente y el profesional sanitario sobre los riesgos de embarazo asociados con micofenolato mofetilo y las estrategias de minimización relevantes incluyendo las opciones de tratamiento alternativas si corresponde. Se remarcará la necesidad de planificar un embarazo.

La necesidad de evitar una exposición fetal: Necesidades de anticonceptivos para pacientes con capacidad reproductiva antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo. Se explicarán las necesidades de anticonceptivos en varones sexualmente activos (incluidos aquellos sometidos a una vasectomía) y para pacientes mujeres en edad fértil. La necesidad de anticonceptivos antes, durante y después del tratamiento con micofenolato mofetilo, incluyendo los detalles del tiempo durante el cual la anticoncepción se debe continuar después de finalizar el tratamiento será claramente expresada.

Además, el texto relativo a las mujeres debe explicar los requerimientos de pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con micofenolato mofetilo; incluyendo el consejo de dos pruebas de embarazo negativas antes de empezar el tratamiento y la importancia del momento adecuado para la realización de estas pruebas. Se explicará también la necesidad de pruebas de embarazo posteriores durante el tratamiento.

Aconsejar que los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos las seis semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Además, los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o los 90 días después de la interrupción del tratamiento con micofenolato.

Medidas de acción si se sospecha o se produce un embarazo durante el tratamiento o poco después de haber sido tratada con micofenolato mofetilo. Se debe informar a las pacientes que no deben dejar de tomar micofenolato mofetilo pero deben consultar a su médico inmediatamente. Se explicará que la

línea de acción adecuada, basada en una evaluación del beneficio-riesgo individual, se determinará caso a caso mediante una discusión entre el médico y la paciente.

Además, se debe acordar con las autoridades nacionales competentes un cuestionario de seguimiento de embarazo que incluya detalles de exposición durante el embarazo incluido el calendario y la dosis; duración del tratamiento, antes y durante el embarazo; medicamentos concomitantes; riesgos teratogénicos conocidos y detalles completos de malformaciones congénitas. Éste se debe implementar en cuatro meses después de la finalización de este procedimiento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 500 mg comprimidos recubiertos con película

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 recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Los comprimidos recubiertos con película de Myclausen deben ser manipulados con cuidado. No romper ni triturar los comprimidos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

La eliminación del medicamento no utilizado o de los envases se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/647/001

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

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 500 mg comprimidos recubiertos con película
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 recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Los comprimidos recubiertos con película de Myclausen deben ser manipulados con cuidado.
No romper ni triturar los comprimidos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/647/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 500 mg comprimidos recubiertos con película
Micofenolato mofetilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Passauer Pharma GmbH

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

Myclausen 250 mg cápsulas duras

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 duras

300 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Las cápsulas de Myclausen deben ser manipuladas con cuidado

No abrir o triturar las cápsulas, ni inhalar el polvo dentro de las cápsulas, ni permitir el contacto con la piel.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ° C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O 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 la normativa local.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/647/003 (100 cápsulas duras)
EU/1/10/647/004 (300 cápsulas duras)

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

Myclausen 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myclausen 250 mg cápsulas duras
Micofenolato mofetilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Passauer Pharma GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Myclausen 500 mg, comprimidos recubiertos con película Micofenolato mofetilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Myclausen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myclausen
3. Cómo tomar Myclausen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myclausen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Myclausen y para qué se utiliza

Myclausen contiene micofenolato mofetilo.

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

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

- Riñón, corazón, o hígado.

Myclausen se debe utilizar junto con otros medicamentos:

- ciclosporina y corticosteroides.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myclausen

ADVERTENCIA

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

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

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información más abajo en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”.

No tome Myclausen

- Si es alérgico al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada
- Si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver Embarazo, fertilidad y lactancia)

- Si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Myclausen.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Myclausen:

- Si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes
- Si tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada.
- Si ha tenido alguna vez un problema de sistema digestivo como úlcera de estómago.
- Si tiene previsto quedar embarazada o ha quedado embarazada mientras usted o su pareja están tomando Myclausen.
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Myclausen.

Efecto de la luz solar

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

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

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 2 años dado que los datos de seguridad y eficacia son limitados en este grupo de edad y no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Otros medicamentos y Myclausen

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta incluyendo los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque Myclausen puede afectar la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que Myclausen actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con Myclausen:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune (que se le administró después de la operación de trasplante)
- colestiramina (usada para tratar los niveles altos de colesterol)
- rifampicina (antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB))
- antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones (usados para los problemas de acidez de estómago tales como indigestión)
- quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre).
- antibióticos (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
- isavuconazole (utilizado para tratar infecciones fúngicas)
- telmisartan (utilizado para tratar la presión arterial alta)

Vacunas

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con Myclausen, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Myclausen y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Myclausen y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

Toma de Myclausen con los alimentos y bebidas

La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con Myclausen.

Anticoncepción en mujeres que toman Myclausen

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

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

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

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

Anticoncepción en hombres que toman Myclausen

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Myclausen.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y las terapias alternativas.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Embarazo

El Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50%) y daños graves en el bebé no nacido (23-27%). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago

(tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida, donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico, puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

No tome Myclausen si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de maquinaria:

Myclausen influye moderadamente en su capacidad de conducir o utilizar herramientas o maquinaria. Si se siente somnoliento, entumecido o confundido, consulte con su médico o enfermero y no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria hasta no sentirse mejor.

Myclausen contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Myclausen

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. . En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cantidad que tiene que tomar

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

Trasplante de riñón

Adultos:

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

Niños de 2 a 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 estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m²”). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces al día.

Trasplante de corazón

Adultos:

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

Niños:

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

Trasplante de hígado

Adultos:

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

Niños:

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

Toma de Myclausen

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

Si toma más Myclausen del que debe

Si toma más Myclausen del que debe consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Haga esto también si alguien accidentalmente toma su medicamento. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Myclausen

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

Si interrumpe el tratamiento con Myclausen

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

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, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta
 - si le aparecen cardenales o una hemorragia de forma inesperada
 - si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar.
- Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

Problemas frecuentes

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

- el número de células sanguíneas o signos de infección.
- La aparición de efectos adversos es más probable en niños que en adultos. Estos incluyen diarrea, infecciones, disminución de los glóbulos blancos y glóbulos rojos en sangre.

Combatir infecciones

El tratamiento con Myclausen reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se

incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

Cáncer de piel y linfático

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

Efectos generales no deseados

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

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

Problemas en **la piel** como:

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

Problemas **urinarios** como:

- sangre en la orina.

Problemas del **sistema digestivo** y la **boca** como:

- encías hinchadas y úlceras bucales
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia
- trastornos en el hígado
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

Problemas del **sistema nervioso** como:

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

Problemas **cardíacos** y de **vasos sanguíneos** como:

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

Problemas **pulmonares** como:

- neumonía, bronquitis
- dificultad respiratoria, tos, que pueden deberse a una bronquiectasia (afección en la que se produce una dilatación anormal de los bronquios) o a una fibrosis pulmonar (cicatrices en los pulmones). Consulte a su médico si sufre una tos persistente o dificultad respiratoria.
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax
- problemas en los senos nasales.

Otros problemas como:

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Myclausen

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase (después de CAD.). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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. Contenido del envase e información adicional

Composición de Myclausen

El principio activo es micofenolato mofetilo.

Cada comprimido contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina, povidona (K-30), croscarmelosa sódica, estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos:

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), dióxido de titanio (E 171), macrogol 3000, talco

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película de color blanco.

Los comprimidos recubiertos con película de Myclausen 500 mg están disponibles en blísters de PVC-aluminio que contienen 10 comprimidos. Cada envase de cartón contiene 50 o 150 comprimidos..

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemania

Fabricante

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-1211

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &
3ος όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Fecha de la última revisión de este prospecto: { MM/AAAA }

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el paciente

Myclausen 250 mg, cápsulas duras Micofenolato mofetilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Myclausen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myclausen
3. Cómo tomar Myclausen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myclausen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Myclausen y para qué se utiliza

Myclausen contiene micofenolato mofetilo.

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

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

- Riñón, corazón, o hígado.

Myclausen se debe utilizar junto con otros medicamentos:

- ciclosporina y corticosteroides.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Myclausen

ADVERTENCIA

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

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

Si no entiende completamente estas instrucciones, por favor consulte de nuevo a su médico para que se las explique otra vez antes de tomar micofenolato. Vea más información en esta sección, bajo los epígrafes “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”.

No tome Myclausen

- Si es alérgico al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada y no ha obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de la primera prescripción ya que micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada
- Si no está utilizando anticonceptivos eficaces (ver Embarazo, fertilidad y lactancia),
- Si está en periodo de lactancia.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Myclausen.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Myclausen:

- Si es mayor de 65 años ya que usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como ciertas infecciones virales, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en comparación con pacientes más jóvenes
- Si tiene algún signo de infección como fiebre o dolor de garganta
- Si le aparecen cardenales o hemorragias de forma inesperada.
- Si ha tenido alguna vez un problema de sistema digestivo como úlcera de estómago.
- Si tiene previsto quedar embarazada o ha quedado embarazada mientras usted o su pareja están en tratamiento con Myclausen.
- Si tiene una deficiencia enzimática hereditaria como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Myclausen.

Efecto de la luz solar

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

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

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 2 años, dado que los datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad son limitados y no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Otros medicamentos y Myclausen

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta incluyendo los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto es porque Myclausen puede afectar la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que Myclausen actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes de empezar con Myclausen:

- azatioprina u otro medicamento que suprima el sistema inmune (que se le administró después de la operación de trasplante)
- colestiramina (usada para tratar los niveles altos de colesterol)
- rifampicina (antibiótico usado para prevenir y tratar infecciones como la tuberculosis (TB))
- antiácidos, o inhibidores de la bomba de protones (usados para los problemas de acidez de estómago tales como indigestión)
- quelantes de fosfato (usados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre).
- antibióticos (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
- isavuconazole (utilizado para tratar infecciones fúngicas)
- telmisartan (utilizado para tratar presión arterial alta)

Vacunas

Si necesita que le pongan una vacuna (vacuna de organismos vivos) durante el tratamiento con Myclausen, consulte primero a su médico o farmacéutico. Su médico le aconsejará las vacunas que le pueden poner.

No debe donar sangre durante el tratamiento con Myclausen y al menos durante 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con Myclausen y al menos durante 90 días después de finalizar el tratamiento.

Toma de Myclausen con los alimentos y bebidas

La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con Myclausen.

Anticoncepción en mujeres que toman Myclausen

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

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

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

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

Anticoncepción en hombres que toman Myclausen

La evidencia disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario si el padre toma micofenolato. Sin embargo, el riesgo no se puede excluir completamente. Como medida de precaución, se le recomienda a usted o a su pareja femenina utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar Myclausen.

Si está planeando tener un hijo, consulte con su médico los riesgos potenciales y las terapias alternativas.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Embarazo

Micofenolato causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50%) y daños graves en el bebé no nacido (23-27%). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago

(tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo, espina bífida, donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico, puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

•

Lactancia

No tome Myclausen si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de maquinaria:

Myclausen influye moderadamente en su capacidad de conducir o utilizar herramientas o maquinaria. Si se siente somnoliento, entumecido o confundido, consulte con su médico o enfermero y no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria hasta no sentirse mejor.

Myclausen contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Myclausen

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico..

Cantidad que tiene que tomar

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

Trasplante de riñón

Adultos:

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

Niños de 2 a 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 estatura y el peso del niño (superficie corporal medida en metros cuadrados “m²”). La dosis recomendada es de 600 mg/m², administrada dos veces al día.

Trasplante de corazón

Adultos:

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

Niños:

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

Trasplante de hígado

Adultos:

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

Niños:

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

Toma de Myclausen

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

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

- Si esto ocurre, enjuáguelos con abundante agua corriente.

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

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

Si toma más Myclausen del que debe

Si toma más Myclausen del que debe consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Haga esto también si alguien accidentalmente toma su medicamento. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Myclausen

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

Si interrumpe el tratamiento con Myclausen

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

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, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta
- si le aparecen cardenales o una hemorragia de forma inesperada
- si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar.

Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

Problemas frecuentes

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

- el número de células sanguíneas o signos de infección.

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

Combatir infecciones

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

Cáncer de piel y linfático

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

Efectos generales no deseados

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares), dolor de cabeza, síntomas gripales e hinchazón.

Otros efectos adversos no deseados pueden ser:

Problemas en **la piel** como:

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

Problemas **urinarios** como:

- sangre en la orina.

Problemas del **sistema digestivo** y la **boca** como:

- encías hinchadas y úlceras bucales.
- inflamación del páncreas, del colon o del estómago
- trastornos gastrointestinales que incluyen hemorragia,
- trastornos del hígado.
- diarrea, estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

Problemas del **sistema nervioso** como:

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

Problemas **cardíacos** y de **vasos sanguíneos** como:

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

Problemas **pulmonares** como:

- neumonía, bronquitis
- dificultad respiratoria, tos, que pueden deberse a una bronquiectasia (afección en la que se produce una dilatación anormal de los bronquios) o a una fibrosis pulmonar (cicatrices en los pulmones). Consulte a su médico si sufre una tos persistente o dificultad respiratoria.
- líquido en los pulmones o en el interior del tórax
- problemas en los senos nasales.

Otros problemas como:

- pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, cardenales.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Myclausen

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blíster y en el envase (después de CAD.). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 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. Contenido del envase e información adicional

Composición de Myclausen

El principio activo es micofenolato mofetilo. Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato mofetilo.

Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:

Almidón pregelatinizado (maíz), croscarmelosa sódica, povidona (K-30), estearato magnésico

Cáscaras de las cápsulas:

Gelatina, dióxido de titanio (E 171)

Aspecto del producto y contenido del envase

Cápsulas blancas oblongas.

Las cápsulas de Myclausen 250 mg están disponibles en blísters de PVC-aluminio que contienen 10 cápsulas. Cada envase de cartón contiene 100 o 300 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemania

Fabricante

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &
3ος όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Fecha de la última revisión de este prospecto: { MM/AAAA }

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la excreción de ácido micofenólico en la leche materna procedentes de la bibliografía, el PRAC considera que la excreción de ácido micofenólico en la leche materna es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen micofenolato mofetilo y ácido micofenólico debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contienen micofenolato mofetilo, ácido micofenólico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización