

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	TECNOZIDA ®500 MG TABLETA
PRINCIPIO ACTIVO	Micofenolato de mofetilo 500 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2016M-0017461
EXPEDIENTE	20092762

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20092762	01	Caja por 50 tabletas en 5 blister PVC-PE-PCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) por 10 tabletas cada uno medicamento comercializado como marca
20092762	02	Caja por 50 tabletas en 5 blister PVC-PE-PCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) por 10 tabletas cada uno medicamento comercializado como generico
20092762	03	Caja plegadiza con blister PVC-PE-PCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 30 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	04	Caja plegadiza con blister PVC-PE-PCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 60 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	05	Caja plegadiza con blister PVC-PE-PCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 120 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	06	USO INSTITUCIONAL: Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 30 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	07	USO INSTITUCIONAL: Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 60 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	08	USO INSTITUCIONAL: Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 120 TABLETAS ,cada blister contiene 10 tabletas
20092762	09	Muestra Medica:Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 10 TABLETAS, cada blister contiene 10 tabletas
20092762	10	Muestra Medica:Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 30 TABLETAS, cada blister contiene 10 tabletas.
20092762	11	Muestra Medica:Caja plegadiza con blister PVC-PEPCTFE(Tecniflex VPA 10400 WH) X 60 TABLETAS, cada blister contiene 10 tabletas.

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	KOCAK FARMA ILAC VE KIMYA SANAYI A.S
DIRECCIÓN	Organiize Sanayi Bolgesi, Cerkez koy, Tekirdag TURQUIA
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimedede.com
TITULAR DEL REGISTRO	Altadis Farmacéutica S.A.S
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene micofenolato de mofetilo 500 mg

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
L04AA06	Ácido micofenólico	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Agentes inmunosupresores	Agentes inmunosupresores	Agentes inmunosupresores selectivos

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco
VÍA ADMINISTRACIÓN	Oral
INDICACIONES	En combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante allogénico renal, cardíaco o hepático.
CONTRAINDICACIONES	Las reacciones de hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo. por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes

con hipersensibilidad al micofenolato de mofetil o al ácido micofenólico. embarazo y lactancia. el micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas u otros tumores malignos, especialmente de la piel. el riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a los rayos uv se debe limitar el uso de ropa protectora y usar un protector solar con factor de protección alto. se recomienda no iniciar el tratamiento con micofenolato de mofetil hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con micofenolato de mofetil. debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su medico en caso de quedar embarazada. se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con micofenolato mofetil que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragia moretones o cualquier otra manifestación de depresión de la medula ósea. los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetil, tienen un mayor riesgo para las infecciones oportunistas (bacterianas, micóticas, virales y protozoarias), infecciones mortales y sepsis. entre las infecciones oportunistas asociadas virus bk y la nefropatía asociada virus jc leucoencefalopatía multifocal progresiva (lpm). estas infecciones suelen estar relacionadas con una elevada carga inmunosupresora total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente los médicos deberán tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnostico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos. se debe monitorizar a los pacientes que reciben micofenolato mofetil debido a la neutropenia, la cual puede estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o alguna combinación de estas causas. en los pacientes que toman micofenolato mofetil deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes para el segundo y tercer mes de tratamiento y a continuación una vez al mes en el primer año. se debe interrumpir o finalizar el tratamiento con

micofenolato mofetil, si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^9$ ul). en pacientes tratados con micofenolato de 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 de mofetilo induce a aep. la aep se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato de mofetilo. cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto. se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunas pueden ser menos eficaces y que debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos . se debe considerar la vacunación contra la gripe, el medico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe. se ha relacionado micofenolato mofetilo con un aumento de la incidencia de efectos adversos en el sistema digestivo, entre los que incluyen casos pocos frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, por este motivo micofenolato mofetil debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del sistema digestivo. el micofenolato mofetil es un impdh (inosine monophosphate dehydrogenase) inhibidor. por lo que en teoría, debe evitarse en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil tranferase (hprt) como es el caso del síndrome lesch-nyhan y kelley-seegmiller. no se recomienda administrar micofenolato mofetilo al mismo tiempo con azatioprina, ya que la administración concomitante no se ha estudiado. teniendo en cuenta la reducción significativa del auc del mpa que produce la colestiramina, la administración concomitante de micofenolato de mofetilo y medicamentos que interfieran en la recirculación enterohepática, debe llevarse a cabo con precaución dada la posibilidad de reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo no se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato de mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus. se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. en algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. en caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. en

alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. el riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. también se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones. no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento. los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo. los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo. precauciones: - se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes. - se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Uso en trasplante renal

Adultos: El inicio de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Población pediátrica entre 2 y 18 años: La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de 250 mg micofenolato de mofetilo deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² como mínimo. Así mismo, los comprimidos de 500 mg de micofenolato de mofetilo se prescribirán únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5m². Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de micofenolato de mofetilo (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1

POSOLOGÍA

g dos veces al día de micofenolato de mofetilo (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad, en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento. *Población pediátrica < 2 años:* Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardíaco

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

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

Uso en trasplante hepático

Adultos: Se debe administrar micofenolato de mofetilo IV durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de micofenolato de mofetilo 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 con 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 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), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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 micofenolato de mofetilo. No hay fundamentos para ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

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

Antiácidos 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 de mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato de 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 de mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos): Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 %. Se deberá tener

precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Ciclosporina A: La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. 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 de mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato de mofetilo. 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 en el intestino bacterias productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

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

Norfloxacino y metronidazol: No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato de 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 inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con micofenolato de mofetilo.

Isavuconazol: Se observó un aumento del AUC_{0-∞} del MPA en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de 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 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 de mofetilo con o sin telmisartán 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 de mofetilo y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (

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

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

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

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.

Población pediátrica: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

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

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 antes de comenzar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo: Micofenolato de mofetilo 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

**USO EN FERTILIDAD,
EMBARAZO Y
LACTANCIA**

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 micofenolato de mofetilo, 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 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 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 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 durante el embarazo a micofenolato de mofetilo 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), 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 corioideo; Agenesia del septum pellucidum; Agenesia de nervio olfatorio. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

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

Hombres: La evidencia clínica limitada no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a micofenolato de mofetilo. MPA es un potente teratógeno. Se desconoce si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas. Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: 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 de mofetilo. Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar los riesgos potenciales de engendrar un hijo con un profesional sanitario cualificado.

**EFFECTOS SOBRE LA
CAPACIDAD DE
CONDUCIR O
MANIPULAR MAQUINAS**

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

**EFFECTOS SECUNDARIOS
Y REACCIONES
ADVERSAS**

Entre las siguientes reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos: Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado,

además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección.

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

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

Población pediátrica: En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de micofenolato mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística

invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

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

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. Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo.

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la re-circulación enterohepática del fármaco.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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

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 de 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 trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{máx}$ 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 co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

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 por la orina en forma de MPAG. El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 microgramo/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA. 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 glucuronidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos. En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C_{máx} aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

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

TOXICIDAD

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 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.

En los estudios de teratogenia se produjeron resorpciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anormalidades 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.

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

INCOMPATIBILIDADES

No procede

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 11 de Agosto de 2020

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>