CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MICOFLAVIN® 250 (Micofenolato de mofetilo)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC blanco/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	ICLOS URUGUAY S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-10-185-L04
Fecha de Inscripción:	30 de noviembre de 2010.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Micofenolato de mofetilo	250,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:
Micoflavin, 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.

Contraindicaciones:
Micoflavin no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (alergia) al Micofenolato mofetilo (MMF).
No se debe administrar a mujeres en edad fértil, que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.
No se debe comenzar el tratamiento con Micoflavin en mujeres en edad fértil sin una prueba de embarazo negativa.
Micoflavin no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que no exista un tratamiento alternativo para prevenir el rechazo de trasplante.
No se debe administrar en mujeres durante la lactancia.

Precauciones.
Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Neoplasias: Los pacientes que reciben Micoflavin 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. 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 Micoflavin, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis. 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. 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. 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 Micoflavin debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio Micoflavin, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con Micoflavin 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 Micoflavin si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10^3/µL).
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 Micoflavin. Cualquier cambio en el tratamiento con Micoflavin, se debe llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto. Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con Micoflavin que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea. Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Micoflavin las vacunas pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos.

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. Micoflavin 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 hipoxantinaguanina 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 sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, por ejemplo, la colestiramina, debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de Micoflavin. No se recomienda administrar Micoflavin 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 tacrolimus o sirolimus.

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.

Efectos teratogénicos- Embarazo: Categoría D. 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, Micoflavin está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas antes, durante y después del tratamiento con Micoflavin. El médico debe asegurar que las mujeres y hombres que toman Micofenolato mofetilo 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: Dado el potencial genotóxico y teratogénico de Micoflavin, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micoflavin, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de Micoflavin.
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. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
Materiales educacionales: 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 educacionales a los profesionales sanitarios. Los materiales educacionales 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.

Efectos indeseables:
Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de Micofenolato 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 mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel.
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 mofetilo (2 g o 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, detectadas en los ensayos clínicos fueron cándida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/ síndrome por CMV fue del 13,5 %.
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 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.
Población pediátrica: 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.
Otras reacciones adversas: En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con Micofenolato mofetilo, notificadas en ≥ 1/10 y en 1/100 a < 1/10 de los pacientes tratados con Micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes sometidos a trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.
Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Micofenolato mofetilo en ensayos clínicos renales, cardíacos y hepáticos cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas al fármaco y frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simple, herpes zoster
	Frecuente: Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica,

	candidiasis en piel, candidiasis vaginal, moqueo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente: Cáncer de piel, tumor benigno de piel
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes: Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Hipertrofia cutánea, sarpullidos, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes: Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

A continuación, se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización:
Trastornos gastrointestinales: Hiperplasia gingival (≥ 1/100 a < 1/10), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) (≥ 1/100 a < 1/10), pancreatitis (≥ 1/100 a < 1/10) y atrofia de las vellosidades intestinales.
Infecciones: Infecciones graves con riesgo para la vida incluyendo meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Micofenolato mofetilo. Se han notificado agranulocitosis (≥ 1/1000 a < 1/100) y neutropenia en algunos pacientes, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los

pacientes en tratamiento con Micofenolato mofetilo. Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con Micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con Micofenolato mofetilo.
En pacientes tratados con Micofenolato mofetilo se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con Micofenolato mofetilo.
Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre.
Trastornos congénitos: Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a Micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.
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 (frecuencia no conocida).
Trastornos del sistema inmune: Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con Micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

Posología y modo de administración:
El tratamiento con Micoflavin debe ser iniciado y mantenido por médicos especialistas en trasplantes.

Posología:
Trasplante renal:
Adultos: El inicio de la administración de Micoflavin por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada es de 1 g administrado 2 veces al día (dosis diaria total 2 g).
Población pediátrica (entre 2 y 18 años): La dosis recomendada de Micoflavin es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas y comprimidos de Micoflavin deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m². Debido a que los pacientes pediátricos sufren mayores reacciones adversas en comparación con los adultos, es necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.
Población pediátrica (niños menores a dos 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 esta población.

Trasplante cardíaco:
Adultos: El inicio de la administración de Micoflavin por vía oral debe realizarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrada dos veces al día (3 g de dosis diaria total).
Población pediátrica: No se dispone de datos.
Trasplante hepático:

Adultos: Se debe administrar MMF intravenoso durante los cuatro días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de Micoflavin por vía oral tan pronto como sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (3 g de dosis diaria total).
Población pediátrica: No se dispone de datos.
Uso en poblaciones especiales: La dosis recomendada de Micoflavin 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 periodo 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 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 Micoflavin. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Micofenolato mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.
Forma de administración: Micoflavin es para uso por vía oral. Los comprimidos recubiertos y las cápsulas deben tragarse enteros con un vaso de agua. Debido a que se han observado efectos teratogénicos de Micofenolato mofetilo en ratas y conejos, no se debe triturar los comprimidos o abrir las cápsulas de Micoflavin.

Interacción con otros productos medicinales 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 hidróxido 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 hidróxido de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando Micofenolato mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.
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 %. Se debe tener precaución cuando se administren de forma concomitante, debido a su potencial para reducir la eficacia de Micoflavin.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática: Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de Micoflavin.
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 mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de Micofenolato 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.
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 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 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 Micoflavin. 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 Micoflavin 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 mofetilo.
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 Micoflavin 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 Cmáx 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 Micoflavin 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.
Trimetoprim/sulfametoxazol: No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.
Norfloxacino y metronidazol: En voluntarios sanos no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de Micofenolato mofetilo con norfloxacina o con metronidazol por separado. Sin embargo, Norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30 % tras una única dosis de Micofenolato mofetilo.
Ciprofloxacino y amoxicilina más ácida 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 ácida 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 Micoflavin. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.
Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con Micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y la Cmáx 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.
Otras 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.
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 únicamente en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:
Embarazo:
Efectos Teratogénicos: Categoría D. Micoflavin 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.
Los pacientes (mujeres y hombres) 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 Micoflavin, las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL; la segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con Micofenolato mofetilo. 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, y malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a Micofenolato mofetilo durante el embarazo.
Lactancia:
En ratas lactantes se ha demostrado que el Micofenolato mofetilo se excreta en la leche. Se desconoce si esta sustancia se excreta en la leche humana. Micoflavin está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al Micofenolato mofetilo en niños lactantes.
Fertilidad:
Anticoncepción en hombres y mujeres Micoflavin está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces. Dado el potencial

genotóxico y teratogénico de Micoflavin, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con Micoflavin, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido.
Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de Micoflavin.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

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 debe interrumpir o reducir la dosis de Micoflavin. 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 recirculación enterohepática del fármaco.

Propiedades farmacodinámicas:
Código ATC: LO4AA06.
Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AA: Agentes inmunosupresores selectivos.

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

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):
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 Cmáx 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 %.
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 secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección Sobredosis). 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. 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 Cmáx aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al 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. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de Micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.
Retraso de la función renal del injerto: En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC (0-12) del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de Micoflavin.
Insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la

enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.
Población pediátrica: Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de Micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de 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 evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de Micofenolato mofetilo en pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años).
Pacientes que toman anticonceptivos orales: La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con Micofenolato mofetilo. 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 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de 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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:
No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de febrero de 2024.