

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

<b>Nombre del producto:</b>	MICOFENOLATO DE MOFETILO 500
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blíster de AL/AL con 10 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., CIUDAD DE PANAMÁ, PANAMÁ.
<b>Fabricante, país:</b>	EMCURE PHARMACEUTICAL LIMITED, BARI-BRAHMANA, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-160-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de noviembre de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Micofenolato de mofetilo	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben transplantes alogénicos de riñón, corazón e hígado. El Micofenolato de Mofetilo se debe utilizar en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

### **Contraindicaciones:**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Micofenolato de Mofetilo, al ácido micofenólico u otro componente del fármaco.

### **Precauciones:**

Los pacientes que reciben regímenes terapéuticos con inmunosupresores que involucran combinaciones de fármacos, incluido el Micofenolato de Mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor tienen un riesgo aumentado de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, particularmente de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión, más que con el empleo de cualquier agente en específico. La supresión del sistema inmune puede también incrementar la susceptibilidad a la infección, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis.

En ensayos clínicos controlados de pacientes con transplante renal, hepático o de corazón, que recibieron Micofenolato de Mofetilo (2 ó 3 g) con otros agentes

inmunosupresores, se reportaron casos que desarrollaron linfoma o enfermedad linfoproliferativa.

Puede desarrollarse neutropenia grave en pacientes con transplante renal que reciban 3 g diarios de Micofenolato de mofetilo. Se debe realizar el monitoreo para determinar la neutropenia durante el tratamiento. El desarrollo de la neutropenia puede relacionarse con el Micofenolato en sí, con medicamentos concomitantes, infecciones virales o una combinación de estas causas. Si apareciera la neutropenia el tratamiento se debe interrumpir o reducir la dosis, realizar ensayos de diagnóstico apropiados y manejar al paciente adecuadamente.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los pacientes que reciben tratamiento con Micofenolato de mofetilo deben ser instruidos acerca de reportar de inmediato cualquier evidencia de infección, aparición inesperada de hematomas, sangramiento o cualquier manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes con transplante renal tratados con Micofenolato se reporta sangramiento gastrointestinal (requiriendo hospitalización).

Pacientes con insuficiencia renal crónica (Filtrado glomerular <25 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) que reciben una sola dosis de Micofenolato pueden mostrar altas concentraciones plasmáticas de ácido micofenólico y del ABC del MPAG. No existen datos disponibles de seguridad por exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Se deben evitar dosis mayores de 1 g de Micofenolato administradas dos veces al día en pacientes con transplante renal y deben ser observados con mucho cuidado.

**Efectos indeseables.**

Transplante Renal: Se recomienda en adultos una dosis de 1 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 2 g).

Transplante de corazón: Se recomienda en adultos una dosis de 1.5 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 3 g).

Transplante hepático: Se recomienda en adultos una dosis de 1.5 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 3 g).

Los alimentos no tienen efecto sobre el área bajo la curva para el ácido micofenólico (MPA ABC) pero se ha observado que disminuye la concentración máxima en un 40%. Se recomienda que el Micofenolato de Mofetilo se administre en ayunas. Sin embargo, en pacientes con condiciones estables después de un transplante renal se puede administrar con alimentos, si fuese necesario.

**Posología y modo de administración.**

Transplante Renal: Se recomienda en adultos una dosis de 1 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 2 g).

Transplante de corazón: Se recomienda en adultos una dosis de 1.5 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 3 g).

Transplante hepático: Se recomienda en adultos una dosis de 1.5 g administrado oralmente dos veces al día (dosis diaria 3 g).

Los alimentos no tienen efecto sobre el área bajo la curva para el ácido micofenólico (MPA ABC) pero se ha observado que disminuye la concentración máxima en un 40%. Se recomienda que el Micofenolato de Mofetilo se administre en ayunas. Sin embargo, en pacientes con condiciones estables después de un transplante renal se puede administrar con alimentos, si fuese necesario.

**Vía de administración:**

Oral.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

**Aciclovir:** La administración combinada de MMF y aciclovir no muestra cambio significativo sobre el área bajo la curva ABC del ácido micofenólico ni en la concentración máxima. Sin embargo, puede incrementarse en el plasma el ABC para el MPAG y el aciclovir. Debido a que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir, aumentan cuando existe insuficiencia renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos compitan en la secreción tubular y, como consecuencia, se eleve aun más la concentración de ambos fármacos.

**Antiácidos con Magnesio e Hidróxido de aluminio:** La absorción de una sola dosis de Micofenolato de Mofetilo disminuye cuando se administra en combinación con antiácidos que contienen aluminio e hidróxido de magnesio. Se puede administrar siempre que no se realice de forma simultánea.

**Colestiramina:** No se recomienda el uso de Micofenolato de Mofetilo con la colestiramina u otro agente que interfiera en la recirculación enterohepática, esta disminuye el ABC del ácido micofenólico.

**Ganciclovir:** Debido a que las concentraciones plasmáticas de MPAG están incrementadas cuando existe insuficiencia renal, así como las concentraciones de Ganciclovir, los dos fármacos competirán por la secreción tubular, pudiendo ocurrir un aumento de las concentraciones de ambos. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal que reciban tratamiento combinado de Ganciclovir y Micofenolato de Mofetilo deben ser cuidadosamente monitoreados.

**Anticonceptivos Orales:** El Micofenolato de Mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción de la supresión ovular de los anticonceptivos orales estudiados. Sin embargo, se recomienda que su uso combinado se realice con mucho cuidado y considerarse otros métodos adicionales para el control prenatal.

**Vacunas Vivas:** Durante el tratamiento con Micofenolato de Mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes estar advertidos que la vacunación es menos efectiva.

**Azatioprina:** Se recomienda no administrar Micofenolato de Mofetilo con azatioprina ya que ambos fármacos tienen el potencial de producir depresión de la médula ósea y esta administración concomitante no se ha estudiado clínicamente.

## **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** Categoría D: Este producto no se recomienda durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos efectivos 4 semanas antes del tratamiento y 6 semanas después de terminar el tratamiento y tener un examen de embarazo en sangre y orina negativos una semana antes de comenzar el tratamiento. Este medicamento puede disminuir los niveles en sangre de las hormonas que contienen las píldoras anticonceptivas y teóricamente disminuir su efectividad.

**Lactancia:** Los estudios en ratas tratadas con Micofenolato de Mofetilo muestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido al hecho de que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves del Micofenolato en los lactantes, se debe tomar una decisión entre suspender la lactancia o suspender el tratamiento, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre.

## **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos / maquinarias:**

No procede.

## **Sobredosis:**

No existen reportes de casos con sobredosis de Micofenolato de Mofetilo en humanos. En ensayos clínicos la dosis máxima administrada a los pacientes

con trasplante renal fue de 4 g/día. En estudios de toxicidad aguda no ocurrieron muertes en ratones adultos con dosis de hasta 4000 mg/kg o en monos adultos con dosis de hasta 1000 mg/kg; estas fueron las dosis más altas de Micofenolato utilizadas en los ensayos en estas especies. Dichas dosis representan 11 veces las dosis clínicas recomendadas en pacientes con trasplante renal. MPA y MPAG usualmente no se pueden extraer mediante hemodiálisis. Sin embargo, a altas concentraciones en plasma de MPAG (>100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades de MPAG. El MPA se puede eliminar mediante un aumento de la excreción del fármaco con el uso de secuestradores de los ácidos biliares, como la colestiramina.

#### **Propiedades farmacodinámicas.**

Mecanismo de acción: En el organismo, el Micofenolato de Mofetilo es hidrolizado para formar ácido micofenólico (MPA), el cual es su metabolito activo. El ácido micofenólico es un inhibidor potente, reversible, sin competencia y selectivo de monofosfato inosina deshidrogenasa (IMPDH) y por tanto inhibe la vía de síntesis de novo del nucleótido guanosa sin incorporación al ADN. El MPA tiene un efecto citostático más potente en los linfocitos que en otras células, porque la proliferación de los linfocitos T y B depende de forma crítica de la síntesis de novo de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías alternas. Inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B a los estímulos mitogénicos y aloespecíficos. Además suprime la formación de anticuerpos por los linfocitos B. El MPA previene la glucosilación de los linfocitos y de las glicoproteínas monocíticas que están involucradas en la adhesión intercelular a las células endoteliales y puede inhibir el reclutamiento de leucocitos a los sitios de inflamación y de rechazo a los injertos. El Micofenolato de Mofetilo no inhibe los eventos anteriores en la activación de las células mononucleares de la sangre periférica humana, tales como la producción de interleukina-1 (IL 1) y de interleukina-2 (IL 2), pero bloquea el acoplamiento de estos eventos a la síntesis y proliferación del ADN.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El Micofenolato de Mofetilo es rápida y completamente absorbido oralmente. La biodisponibilidad del ácido micofenólico es de un 94%. Después de la administración de una sola dosis de Micofenolato de Mofetilo en estado de ayuno, la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de  $3.67 \pm 0.51$  mcg/ml se alcanzó en  $2.92 \pm 0.79$  horas ( $T_{m\acute{a}x}$ ). La vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) del Micofenolato de Mofetilo fue de  $11.74 \pm 3.29$  horas. El MPA, en concentraciones clínicas relevantes, se fija en un 97% a la albúmina plasmática.

El Micofenolato de Mofetilo es sometido a un metabolismo completo para transformarse en ácido micofenólico. El metabolismo del ácido micofenólico ocurre pre-sistémico después de la administración oral. El MPA se metaboliza principalmente por la enzima glucoronil transferasa para formar glucuronido fenólico de ácido fenólico (MPAG), el cual no es farmacológicamente activo. *In vivo*, el MPAG es convertido a MPA a través de la recirculación enterohepática. Una cantidad insignificante del fármaco es excretado como ácido micofenólico por la orina. La mayoría de la dosis administrada por vía oral se excreta por la orina como MPAG.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable:**

No procede.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 30 de noviembre de 2017.