

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MICOFLAVIN® 500 mg (Micofenolato de mofetilo)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 5 blísteres de PVC blanco/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
Fabricante, país:	ICLOS URUGUAY S.A., Montevideo, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	M-10-186-L04
Fecha de Inscripción:	30 de noviembre de 2010
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Micifenolato de mofetilo	500,0 mg
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Trasplantes renal, cardíaco y hepático: el MMF está indicado para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes trasplantados con riñones, corazón o hígado alogénicos.

El MMF puede usarse concomitantemente con ciclosporina y corticoides.

Contraindicaciones:

Se han observado reacciones alérgicas al MMF, por lo tanto, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga, al MPA o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones:

Generales: hemorragia gastrointestinal (que requiere internación) se observó en aproximadamente el 3% de los pacientes renales, en 1,7% de los cardíacos y 5,4% de los trasplantados hepáticos, que recibieron 3 g/día de MMF. Es rara la presencia de perforación gastrointestinal. La mayoría de los pacientes que recibieron MMF también recibían otras drogas que se sabe pueden producir estas complicaciones. El MMF debe administrarse con precaución en pacientes con lesiones activas gastrointestinales, tales como úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Pacientes con insuficiencia renal crónica severa (GFR < 25 ml/min/1,73 m²) que recibieron dosis única de MMF, mostraron niveles de ABC relativamente más elevados en plasma de MPA y MPAG, que sujetos con grados moderados de insuficiencia de exposición prolongada a esos niveles de MPAG. Deben evitarse dosis de MMF superiores a 1 g bid en pacientes con trasplante renal y deben ser monitorizados cuidadosamente. No hay datos disponibles

en pacientes trasplantados cardíacos y hepáticos con insuficiencia renal severa crónica. El MMF podrá usarse en estos pacientes si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. En los tres estudios controlados de prevención de rechazo renal, hubo 298 pacientes de los 1.483 (20%) con reacción retardada al injerto. A pesar que los pacientes con reacción tardía al injerto tuvieron una mayor incidencia de ciertos efectos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperkalemia) que los pacientes sin esa reacción, dichos efectos fueron similares a las manifestaciones con azatioprina o placebo. No se necesita ajustar la dosis en estos pacientes, pero deben ser controlados cuidadosamente.

En pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia global de infecciones oportunistas fue aproximadamente un 10% más elevada en los pacientes tratados con MMF que con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con más mortalidad debida a sepsis o infección en los pacientes tratados con MMF.

Asimismo, hubo una mayor incidencia de infecciones por herpes virus (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con MMF que con azatioprina. No se aconseja la administración conjunta de MMF con azatioprina por el riesgo potencial de supresión de la médula ósea, y a que dicha asociación no fue estudiada clínicamente. En vista de la reducción significativa del ABC del MMF por la colestiramina, se debe tomar precaución cuando se administre concomitantemente MMF con drogas que interfieran en la recirculación enterohepática, debido al riesgo de reducir la eficacia del MMF.

En teoría, dado que el MMF es un inhibidor de la inosino monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), no debería administrarse a pacientes con una rara deficiencia hereditaria de la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT), como en los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Durante el tratamiento con MMF no deben utilizarse vacunas vivas atenuadas, y los pacientes deben ser notificados que los efectos de dichas vacunaciones serán menos efectivas.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser informados de la necesidad de efectuarse controles de laboratorio reiterados mientras están en tratamiento con MMF.

También deben conocer las instrucciones completas de sus dosis y estar informados del riesgo aumentado de aparición de enfermedades linfoproliferativas y otras enfermedades malignas. Las mujeres potencialmente fértiles deben ser instruidas de los riesgos potenciales si quedan embarazadas, y se les debe aconsejar el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MMF y hasta 6 semanas después de finalizado el mismo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Linfomas y otras enfermedades malignas

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, incluyendo el MMF, tienen riesgo aumentado de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas, particularmente en la piel. El riesgo parece estar más relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico. La sobresupresión del sistema inmune también puede aumentar el riesgo de infección, incluyendo las infecciones oportunistas, infecciones fatales y sepsis. Al igual que los pacientes con riesgo aumentado de tener cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta debe limitarse con adecuada vestimenta protectora y el uso de pantallas solares.

El MMF ha sido utilizado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: globulina antitimocito, ortoclone, ciclosporina y corticoides.

La eficacia y seguridad del uso del MMF en combinación con otras drogas inmunosupresoras no ha sido estudiada. Se observó la aparición de enfermedades

linfoproliferativas o linfomas en el 0,4% a 1% de los pacientes tratados con MMF (2 o 3 g) junto a otras drogas inmunosupresoras en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco.

Infecciones

En pacientes que recibieron 2 o 3 g de MMF en estudios controlados en la prevención de rechazo al trasplante renal, cardíaco o hepático, la aparición de infecciones fatales / sepsis sucedió en el 2% de los pacientes renales y cardíacos, y en el 5% de los pacientes hepáticos.

Infecciones virales latentes

Los pacientes inmunosuprimidos tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones oportunistas, incluyendo infecciones virales latentes. En pacientes que han recibido inmunosupresión, que incluye MMF se han observado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y nefropatía asociada al virus BK (BKVAN, BK virus-associated nephropathy).

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en ocasiones fatales en pacientes tratados con MMF. Hemiparesis, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia fueron los aspectos clínicos observados con más frecuencia. Los casos reportados tenían en general factores de riesgo para LMP, incluyendo terapias con inmunosupresores y desbalance de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reporten síntomas neurológicos, y la consulta con neurólogo deberá ser considerada, junto con la reducción de la cantidad de inmunosupresión, en pacientes que desarrollen LMP. En pacientes trasplantados, el médico deberá considerar también el riesgo que representa al injerto la reducción de la inmunosupresión.

La BKVAN está asociada con resultados serios que incluyen deterioro de la función renal y pérdida del injerto. El monitoreo de los pacientes de riesgo puede colaborar en la detección de la nefropatía asociada al virus BK. La reducción de la inmunosupresión debería ser considerada en aquellos pacientes que desarrollen evidencia nefropatía asociada al virus BK.

Embarazo: Efectos Teratogénicos: Categoría D.

El MMF puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. El uso de MMF durante el embarazo está asociado con un riesgo aumentado de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un riesgo aumentado de malformaciones congénitas, especialmente oído externo y otras anormalidades faciales incluyendo: labio y paladar leporino, anormalidades de los miembros distales, corazón, esófago, y riñones. En el National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), existen datos de 33 embarazos expuestos a MMF en 24 pacientes trasplantadas se reportaron: 15 abortos espontáneos (45%) y 18 recién nacidos vivos. Cuatro de estos 18 nacidos vivos tuvieron malformaciones estructurales (22%). En datos post marketing (recolectados 1995-2007) de 77 mujeres expuestas a MMF durante el embarazo, 25 tuvieron aborto espontáneo y 14 tuvieron un niño o feto malformado. Seis de 14 niños malformados tenían anormalidades en el oído. Estas malformaciones en niños fueron similares a los encontrados en estudios toxicológicos en reproducción animal.

En estudios toxicológicos de reproducción animal, hubo tasas aumentadas de resorciones fetales y malformaciones, en ausencia de toxicidad materna. Ratas y conejos hembras recibieron MMF dosis de 0.02 a 0.9 veces la dosis humana recomendada para pacientes trasplantados renales o cardíacos, (basados en conversiones del área de superficie corporal), en las crías de ratas las malformaciones incluyeron, anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia, en las crías de conejos, las malformaciones incluyeron, ectopia cordis, riñones ectópicos, hernia diafragmática, y hernia umbilical.

Si esta droga es usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras se encuentra bajo la terapia con MMF, la paciente debe ser notificada del daño potencial al feto.

Prevención del Embarazo:

Mujeres potencialmente fértiles, deberían tener un test de embarazo en suero u orina negativo con una sensibilidad de por lo menos 25 mIU/ml con una semana de antelación previo al comienzo de la terapia. La terapia con MMF no debería iniciarse hasta obtener un reporte negativo del test de embarazo. Estas pacientes (incluso mujeres pre-puberales y peri-menopáusicas) que toman MMF deben recibir asesoramiento del uso y efectividad de la anticoncepción. Se aconseja el uso simultáneo de dos métodos de anticoncepción confiables 4 semanas previo al comienzo de la terapia con MMF. Se deberá continuar con su uso hasta 6 semanas luego de la detención de la terapia con MMF. El MMF reduce los niveles en sangre las hormonas de las píldoras de anticoncepción oral, y podría teóricamente reducir su efectividad.

Lactancia

Estudios en ratas tratadas con MMF mostraron que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna. No se conoce si esta droga se excreta por la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan por esta vía, y el riesgo de reacciones serias adversas que puedan producirse en los lactantes, es conveniente suprimir la lactancia o el tratamiento con el MMF.

Pacientes pediátricos

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. Basados en los estudios farmacocinéticos y de seguridad en pacientes pediátricos luego de un trasplante renal, la dosis oral en niños mayores de 2 años es de 600 mg/m² dos veces al día en suspensión (dosis máxima 1 g bid). La seguridad y eficacia del MMF en pacientes pediátricos que reciben un trasplante alogénico cardíaco y hepático, no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con MMF no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o más, como para determinar si ellos responden de manera diferente que los sujetos jóvenes. Otro estudio clínico determinó que no hay diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes.

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo mayor de padecer los efectos adversos del MMF que los pacientes más jóvenes.

Neutropenia: Apareció neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos, ANC < 0,5 x 10³/μL) en el 2% de los pacientes renales, 2,8% de los cardíacos y 3,6% de los trasplantados hepáticos, que recibieron 3 g/día de MMF. En los pacientes que reciben MMF debe monitorizarse la posible aparición de neutropenia. Esta neutropenia puede deberse al MMF mismo, o a las medicaciones concomitantes, infecciones virales o combinación de dichas causas. Si aparece neutropenia (ANC < 1,3 x 10³/μL) debe reducirse o suspenderse la administración de MMF y controlar adecuadamente al paciente. La neutropenia se ha visto en el período entre los días 31 y 180 post-trasplante en pacientes tratados para prevenir rechazo al trasplante renal, cardíaco o hepático. Los pacientes que reciben MMF deben estar instruidos para comunicar inmediatamente a su médico la aparición de cualquier evidencia de infección, contusión, sangrado o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR)

Se han reportado casos en la literatura de Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) en pacientes tratados con MMF en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo de inducción de la APCR por el MMF es desconocido; la relativa contribución de otros agentes inmunosupresores también es desconocida. En algunos casos la APCR fue reversible con la reducción o cesación de la dosis de MMF. En pacientes trasplantados sin embargo la reducción de la inmunosupresión puede poner en riesgo al injerto.

Efectos indeseables:

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración del MMF incluyen diarrea, leucopenia, sepsis, vómitos, y hay evidencia de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones. La incidencia de efectos adversos al MMF se determinó en ensayos randomizados, doble-ciego, en la prevención de rechazo al trasplante renal (2 activos, 1 placebo), cardíaco (1 ensayo activo) y hepático (1 ensayo activo).

Pacientes ancianos, particularmente aquellos que reciben MMF como parte de un tratamiento combinado inmunosupresivo, pueden tener un riesgo incrementado de ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva tisular por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, comparado con individuos jóvenes.

La información de seguridad se sintetiza en las siguientes tablas para todos los estudios activos en pacientes con trasplantes renales (2 estudios), cardíacos (1 estudio) y hepáticos (1 estudio). Aproximadamente el 53% de los pacientes renales, el 65% de los cardíacos y el 48% de los hepáticos fueron tratados por más de 1 año. Los efectos adversos informados en mayor o igual a 20% de los pacientes en los grupos de tratamiento con MMF, se describen en la tabla que sigue. El estudio placebo-control de trasplante renal mostró pocos efectos adversos que se presentaron en más del 20% de los pacientes. Además, en aquellos que los tuvieron, no sólo eran cualitativamente similares a los estudios en trasplantes renales controlados con azatioprina, sino que se presentaron con una incidencia menor, especialmente infecciones, leucopenia, hipertensión, diarrea e infección respiratoria.

Sin embargo, los siguientes efectos adversos: trastornos del tracto urinario, bronquitis y neumonía, fueron informados en el estudio placebo-controlado realizado en pacientes renales con una incidencia del 10%, mientras que no fueron informados en los estudios controlados con azatioprina en trasplantes renales. De todos los datos ya expuestos, se demuestra que en los 3 estudios controlados para la prevención del rechazo en trasplantes renales, los pacientes que recibieron dosis de 2 g/día de MMF tuvieron un perfil de seguridad mayor que los que recibían 3 g/día.

Asimismo, todos los tipos de efectos adversos observados en los estudios controlados multicéntricos en trasplantes renales, cardíacos y hepáticos, son cualitativamente similares excepto aquellos específicos por el órgano trasplantado involucrado. La sepsis, que generalmente era una viremia por citomegalovirus (CMV), fue ligeramente más frecuente en los pacientes con trasplante renal tratados con MMF comparado con los tratados con azatioprina.

Efectos adversos en estudios controlados en la prevención del rechazo al trasplante renal, cardíaco y hepático (información en mayor o igual a 20% de los pacientes del grupo tratado con MMF)				
	RENALES		CARDÍACOS	HEPÁTICOS
	MMF 2 g / día n = 336 %	MMF 3 g / día n = 330 %	MMF 3 g / día n = 289 %	MMF 3 g / día n = 277 %
Dolor	33,0	31,2	75,8	74,0
Dolor abdominal	24,7	27,6	33,9	62,5
Fiebre	21,4	23,3	47,4	52,3
Cefalea	21,1	16,1	54,3	53,8
Infección	8,2	20,9	25,6	27,1
Sepsis	-	-	-	27,4
Astenia	-	-	43,3	35,4
Dolor torácico	-	-	26,3	-
Dolor de espalda	-	-	34,6	46,6
Ascitis	-	-	-	24,2
SANGRE				
Anemia	25,6	25,8	42,9	43,0
Leucopenia	23,2	34,5	30,4	45,8
Trombocitopenia	-	-	23,5	38,3
Anemia hipocrómica	-	-	24,6	-
Leucocitosis	-	-	40,5	22,4
UROGENITAL				
Infección del tracto urinario	37,2	37,0	13,1	18,1
Función renal anormal	-	-	21,8	25,6
CARDIOVASCULAR				
Hipertensión	32,4	28,2	77,5	62,1
Hipotensión	-	-	32,5	-
Desórdenes cardiovasculares	-	-	25,6	-
Taquicardia	-	-	20,1	15,7
DIGESTIVO				
Diarrea	31,0	36,1	45,3	51,3
Constipación	22,9	18,5	41,2	37,9
Náuseas	19,9	23,6	54,0	54,5
Dispepsia	-	-	-	22,4
Vómitos	-	-	33,9	32,9
SISTEMA NERVIOSO				
Temblor	-	-	24,2	33,9
Insomnio	-	-	40,8	52,3
Mareos	-	-	28,7	-

La incidencia de sepsis fue comparable en los pacientes cardíacos y hepáticos tratados con MMF y azatioprina. En el sistema digestivo, la diarrea aumentó en los pacientes con trasplantes renales y cardíacos tratados con MMF, en comparación con los pacientes tratados con azatioprina, pero su incidencia fue similar en los trasplantados hepáticos.

La incidencia de enfermedades malignas entre los 1.483 pacientes tratados en los estudios controlados para la prevención del rechazo que fueron seguidos por más de 1 año fue similar a la incidencia informada en la literatura en los pacientes con trasplantes renales. Se presentaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,4% a 1% de los pacientes que recibieron MMF (2 o 3 g/día) con otros agentes inmunosupresores en los estudios controlados en pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático seguidos al menos por 1 año.

Carcinomas, no melanomas, hubo en el 1,6% a 4,2% de los pacientes y otros tipos de enfermedades malignas en el 0,7% a 2,1% de los pacientes.

Los datos de seguridad a tres años en pacientes renales y cardíacos trasplantados no mostraron una incidencia de cambios inesperados comparados con los datos de 1 año.

Neutropenia severa ($ANC < 0,5 \times 10^3/\mu L$) se presentó hasta en el 2,0% de los pacientes renales trasplantados, hasta en el 2,8% de los trasplantados cardíacos y hasta en el 3,6% de los hepáticos que recibieron MMF 3 g/día.

La siguiente tabla muestra la incidencia de infecciones oportunistas que se desarrollaron en los pacientes trasplantados renales, cardíacos y hepáticos:

Infecciones virales y micóticas en estudios controlados en la prevención del rechazo al trasplante renal, cardíaco y hepático				
	RENALES		CARDÍACOS	HEPÁTICOS
	MMF 2 g / día n = 336 %	MMF 3 g / día n = 330 %	MMF 3 g / día n = 289 %	MMF 3 g / día n = 277 %
Herpes simplex	16,7	20,0	20,8	10,1
CITOMEGALOVIRUS				
Viremia / síndrome	13,4	12,4	12,1	14,1
Enfermedad invasiva tisular	8,3	11,5	11,4	5,8
Herpes Zoster	6,0	7,6	10,7	4,3
Enfermedad cutánea	6,0	7,3	10,0	4,3
Cándida	17,0	17,3	18,7	22,4
Mucocutánea	15,5	16,4	18,0	18,4

Las siguientes otras enfermedades oportunistas aparecieron en menos del 4% de los pacientes tratados con MMF en los estudios controlados con azatioprina: herpes zoster, enfermedad visceral; candidiasis, infección del tracto urinario, enfermedad fúngica diseminada, enfermedad invasiva tisular, criptococosis; aspergilosis/mucor; pneumocystis carinii.

En el estudio de trasplantes renales, se observó el mismo patrón de infecciones oportunistas en los pacientes tratados con MMF y con azatioprina, con una notable menor incidencia de las siguientes: Herpes simplex y la enfermedad invasiva tisular por CMV.

En pacientes que recibieron 2 g/día o 3 g/día de MMF en los estudios controlados en pacientes renales, cardíacos y hepáticos, la sepsis /infección fatal se produjo en el 2% de los pacientes renales y cardíacos y en el 5% de los hepáticos.

En los trasplantados cardíacos, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente un 10% más elevada en los tratados con MMF que con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un aumento de la mortalidad debida a sepsis o infección.

Otros efectos secundarios menos frecuentes incluyen distensión abdominal, dolor pélvico y fiebre.

En lo cardiovascular se han descrito arritmias y dolor precordial; en lo digestivo: anorexia, disfagia, esofagitis, náuseas y vómitos. A nivel respiratorio los efectos adversos observados fueron asma, bronquitis, edema y derrame pleural. Se notificaron además artromialgias y dermatitis.

Experiencia Post-Marketing

Desórdenes Congénitos: Se han reportado malformaciones congénitas incluyendo malformaciones del oído externo en recién nacidos de mujeres expuestas al MMF durante el embarazo (ver Advertencias)

Digestivas: Colitis (causada en ocasiones por citomegalovirus), pancreatitis y casos aislados de atrofia de vellosidades intestinales.

Hematología: Se han reportado casos de APCR en pacientes tratados con MMF y otros agentes inmunosupresores.

Desórdenes de los mecanismos de defensa: Se han reportado en forma ocasional, infecciones serias que ponen en riesgo la vida tales como meningitis, endocarditis infecciosa, y hay evidencia de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones tales como, tuberculosis, e infecciones atípicas por micobacterias. Se han reportado casos de LMP en ocasiones fatales en pacientes tratados con MMF. Los casos reportados por lo general tenían factores de riesgo para LMP, incluyendo el tratamiento con inmunosupresores y el desbalance de la función inmune. Casos de nefropatía asociada al virus BK han sido reportados en pacientes que reciben inmunosupresores incluyendo MMF.

Esta infección está asociada a resultados serios que incluyen deterioro de la función renal y pérdida del injerto.

Respiratorio: Se han reportado desórdenes intersticiales pulmonares, incluyendo fibrosis pulmonar total, deberían ser considerados en el diagnóstico diferencial en pacientes trasplantados que reciben MMF, con síntomas respiratorios tales como, disnea, o falla respiratoria.

Posología y modo de administración:

Trasplante renal: se recomienda una dosis de 1 g administrada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total 2 g) en pacientes con trasplante renal.

Pediatría (2 años a 18 años de edad): los pacientes con una superficie corporal entre 1,25 m² y 1,5 m² pueden recibir una dosis 750 mg vía oral 2 veces al día (dosis total diaria 1,5 g), aquellos con una superficie corporal >1,5 m² pueden recibir una dosis de 1 g vía oral 2 veces al día (dosis total diaria 2 g).

Trasplante cardíaco: se recomienda una dosis de 1,5 g administrada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total: 3 g).

Trasplante hepático: se recomienda una dosis de 1,5 g por vía oral 2 veces por día (dosis diaria total: 3 g).

La dosis inicial debe administrarse lo más pronto posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. El alimento no altera el ABC del MPA, pero se observó una disminución de la C_{máx} del MPA en un 40%. Por lo tanto, se aconseja ingerir el MMF con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes trasplantados renales estables, si es necesario, puede administrarse con las comidas.

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario un ajuste de la dosis recomendada en pacientes con trasplante renal o con enfermedad hepática severa. Sin embargo, no se sabe si hay que ajustar la dosis en enfermedades hepáticas de otra etiología. No hay información disponible en trasplantados cardíacos con enfermedad hepática severa.

Uso geriátrico: se recomiendan las mismas dosis que para los pacientes adultos jóvenes.

Ajuste de dosis

En pacientes con trasplante renal, con insuficiencia renal severa crónica (GFR < 25 ml/min/1,73 m²), fuera del período inmediato post - trasplante, deben evitarse dosis de MMF superiores a 1 g dos veces por día. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con trasplante renal que experimenten función de rechazo tardío post-quirúrgico. No hay datos disponibles de pacientes con trasplantes cardíacos y hepáticos, o con insuficiencia renal severa crónica. En estos casos, MMF podrá usarse si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Si aparece neutropenia (ANC < 1,3 x 10³/μL), debe reducirse o suspenderse el tratamiento con MMF.

Manipulación y transporte

En estudios en ratas y conejos, el MMF mostró tener efectos teratogénicos. Las cápsulas no deben ser abiertas. Evite inhalar o tener contacto directo con el polvo contenido en las cápsulas sobre la piel o mucosas. Si el contacto sucediera lávese enérgicamente con agua y jabón, y enjuáguese los ojos con agua limpia. Si ocurre un derrame del polvo, limpie con papel absorbente mojado con agua.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios de interacciones entre drogas y MMF han sido llevados a cabo con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, anticonceptivos orales, sevelamer,

trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico y rifampicina. El MMF no debe administrarse junto con azatioprina.

Aciclovir

Cuando se administró MMF (1 g) y aciclovir (800 mg) juntos en 12 voluntarios sanos no se produjeron cambios significativos en el ABC del MPA y en la $C_{m\acute{a}x}$. Sin embargo, la concentración del ABC plasmático del MPAG aumentó en presencia de insuficiencia renal, dado que a esas concentraciones de aciclovir, existe la potencialidad de competencia de las dos drogas por la secreción tubular renal y, en consecuencia, un aumento de las concentraciones de ambas drogas.

Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio

La absorción del MMF administrado en dosis única (2 g) disminuyó cuando se lo administró a 10 pacientes con artritis reumatoidea que también tomaban antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio (10 ml qid). La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC (0 -24 horas) del MPA fueron 33% y 17% más bajos respectivamente, que cuando el MMF se administró solo en condiciones de ayuno. Se recomienda que no se administren juntos el MMF y los antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio; preferentemente administrarlos con un intervalo de 2 horas.

Colestiramina

Después de la administración de dosis únicas de 1,5 g de MMF a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g/tid de colestiramina durante 4 días, el ABC del MPA disminuyó aproximadamente un 40%. Esta disminución es coherente con la interrupción de la recirculación enterohepática, la cual puede deberse a la unión del MPAG circulante con la colestiramina en el intestino. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta del MMF con colestiramina y otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina

La farmacocinética de la ciclosporina (a dosis de 275 - 415 mg/día) no se afectó por la administración de dosis únicas y múltiples de 1,5 g de MMF en 10 pacientes renales trasplantados estables. La media ($\pm$ SD) de ABC (0 -12 horas) y la $C_{m\acute{a}x}$ de la ciclosporina, después de 14 días de administrarse MMF en dosis múltiples, fue de 3239 ($\pm$ 822) mcg.h/ml y 753 ($\pm$ 161) mcg/ml, respectivamente comparados con 3245 ($\pm$ 1088) mcg.h/ml y 700 ($\pm$ 246) mcg/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de MMF. El efecto de la ciclosporina sobre la farmacocinética del MMF no se evaluó en este estudio, pero las concentraciones plasmáticas del MPA similares, fueron también similares a las de los voluntarios sanos.

Ganciclovir

Después de la administración de dosis únicas a 12 pacientes trasplantados renales estables, no se observó interacción farmacocinética entre MMF (1,5 g) y el ganciclovir intravenoso (5 mg/kg). La media ($\pm$ SD) ABC del ganciclovir y la $C_{m\acute{a}x}$ (n=10) fue de 54,3 ($\pm$ 19,0) mcg.h/ml y 11,5 ($\pm$ 1,8) mcg/ml, respectivamente, después de la coadministración de las dos drogas, comparada con 51,0 ($\pm$ 17,0) mcg.h/ml y 10,6 ($\pm$ 2,0) mcg/ml, respectivamente, después de la administración de ganciclovir solo. La media ($\pm$ SD) ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del MPA (n=12) después de la coadministración fue de 80,9 ($\pm$ 21,6) mcg.h/ml y 27,8 ($\pm$ 13,9) mcg/ml respectivamente, comparado a los valores de 80,3 ($\pm$ 16,4) mcg.h/ml y 30,9 ($\pm$ 11,2) mcg/ml respectivamente, después de la administración de MMF solo. En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de MPAG se incrementan, así como las de ganciclovir, las dos drogas pueden competir por la secreción tubular y esto puede provocar mayores aumentos en las concentraciones de ambas drogas. Cuando se coadministre MMF y ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal se debe monitorear cuidadosamente.

Anticonceptivos orales

Un estudio de coadministración de MMF 1 g/bid con anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol (0,02 a 0,04 mg) y levonorgestrel (0,05 a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05 a 0,10 mg) se llevó a cabo en 18 mujeres con psoriasis durante 3 ciclos menstruales consecutivos. El promedio de ABC (0-24 horas) fue similar para el etinilestradiol y el 3-ceto desogestrel; sin embargo, la media ABC de levonorgestrel (0-24 horas) disminuyó significativamente alrededor del 15%. Hay una amplia variabilidad de los datos entre pacientes (% CV en el rango de 60% a 70%), especialmente en el etinilestradiol. Los niveles promedio en el suero de LH, FSH y progesterona no se afectaron en forma significativa. El MMF no ejerce ninguna acción sobre la actividad supresora de la ovulación de los anticonceptivos estudiados. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución los anticonceptivos cuando se da MMF, y podrán considerarse otros métodos adicionales.

Sevelamer

La administración conjunta de Sevelamer y MMF en pacientes adultos y pediátricos, disminuye la media del MPA, el $C_{\max}$ y el ABC (0-12h) en un 36% y 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el Sevelamer y otros quelantes de fósforo sin calcio no deben ser administrados junto con el MMF. Preferentemente estos quelantes sin calcio deben ser administrados dos horas después de la toma de MMF para minimizar el impacto en la absorción del MPA.

Trimetoprim / sulfametoxazol

Después de la administración de dosis únicas de MMF (1,5 g) a 12 voluntarios varones sanos en el día 8 a 10 de curso de tratamiento con trimetoprim 160 mg / sulfametoxazol 800 mg administrada bid, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA. La media ($\pm$ SD) ABC y $C_{\max}$ del MPA después de la administración concomitante fue de 75,2 ($\pm$ 19,8 mcg.h/ml) y 34,0 ($\pm$ 10,7) mcg/ml respectivamente, después de la administración de MMF solo.

Norfloxacin y Metronidazol

Luego de la administración de una dosis de 1g a 11 voluntarios sanos en los días 4 de un curso de 5 días con una combinación de norfloxacin y metronidazol la media de MPA ABC (0-48h) fue reducida significativamente en un 33% comparada con la administración de MMF solo ($p < 0.05$). Por lo tanto, la administración de MMF no está recomendada en combinación con norfloxacin y metronidazol. No hay cambios significativos en la media de MPA ABC (0-48h) cuando el MMF es administrado junto con norfloxacin o con metronidazol en forma separada.

Ciprofloxacina y Amoxicilina más Ácido Clavulánico

Un total de 64 pacientes trasplantados tratados con MMF recibieron tanto ciprofloxacina 500 mg bid, como amoxicilina más ácido clavulánico 375 mg tid vía oral, por 7 o 14 días. Luego de 3 días de comenzado el tratamiento oral con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico, se observó una reducción de aproximadamente el 50% en la concentración promedio de MPA en el valle (predosis), comparado con el valor basal (MMF solo).

Estas reducciones de la concentración de MPA en el valle tendieron a disminuir luego de 14 días de terapia antibiótica, y cesaron luego de 3 días de finalizada la terapia con MMF. El mecanismo postulado para esta interacción es una reducción inducida por los antibióticos de los organismos entéricos que contienen glucuronidasa, lo que lleva al descenso de la recirculación entero hepática del MPA. El cambio del nivel valle puede no representar fielmente cambios en el total de la exposición al MPA; sin embargo la relevancia clínica de estas observaciones no es clara.

Rifampicina

Luego de la corrección de la dosis, fue observado un descenso de MPA ABC (0-12h) en la administración conjunta de MMF con Rifampicina, en un paciente trasplantado de corazón-pulmón. Por lo tanto no es recomendable la administración concomitante con Rifampicina.

Otras interacciones

Los valores estudiados del clearance renal del MPAG indican que la eliminación ocurre por secreción tubular renal, así como por filtración glomerular. Consecuentemente con estos datos, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con MMF en monos resultó en un aumento en plasma de 3 veces el ABC del MPAG y de 2 veces del MPA. Por consiguiente, otras drogas que se sepa que experimenten secreción tubular renal, pueden competir con el MPAG y aumentar las concentraciones plasmáticas del MPAG y/o de las otras drogas administradas.

Las drogas que alteren la flora gastrointestinal pueden interactuar con el MMF por interrupción de la recirculación enterohepática.

La interferencia de la hidrólisis del MPAG puede llevar a una disminución del MPA disponible para absorberse.

Vacunas vivas

Durante el tratamiento con MMF el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse, y los pacientes deben ser advertidos que esas vacunas pueden dar un resultado pobre o negativo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Efectos Teratogénicos: Categoría D.

El MMF puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. El uso de MMF durante el embarazo está asociado con un riesgo aumentado de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un riesgo aumentado de malformaciones congénitas, especialmente oído externo y otras anomalías faciales incluyendo: labio y paladar leporino, anomalías de los miembros distales, corazón, esófago, y riñones. En el National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), existen datos de 33 embarazos expuestos a MMF en 24 pacientes trasplantadas se reportaron: 15 abortos espontáneos (45%) y 18 recién nacidos vivos. Cuatro de estos 18 nacidos vivos tuvieron malformaciones estructurales (22%). En datos post marketing (recolectados 1995-2007) de 77 mujeres expuestas a MMF durante el embarazo, 25 tuvieron aborto espontáneo y 14 tuvieron un niño o feto malformado. Seis de 14 niños malformados tenían anomalías en el oído. Estas malformaciones en niños fueron similares a los encontrados en estudios toxicológicos en reproducción animal.

En estudios toxicológicos de reproducción animal, hubo tasas aumentadas de resorpciones fetales y malformaciones, en ausencia de toxicidad materna. Ratas y conejos hembras recibieron MMF dosis de 0.02 a 0.9 veces la dosis humana recomendada para pacientes trasplantados renales o cardíacos, (basados en conversiones del área de superficie corporal), en las crías de ratas las malformaciones incluyeron, anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia, en las crías de conejos, las malformaciones incluyeron, ectopia cordis, riñones ectópicos, hernia diafragmática, y hernia umbilical.

Si esta droga es usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras se encuentra bajo la terapia con MMF, la paciente debe ser notificada del daño potencial al feto.

Prevención del Embarazo:

Mujeres potencialmente fértiles, deberían tener un test de embarazo en suero u orina negativo con una sensibilidad de por lo menos 25 mIU/ml con una semana de antelación previo al comienzo de la terapia. La terapia con MMF no debería iniciarse hasta obtener un reporte negativo del test de embarazo. Estas pacientes (incluso mujeres pre-puberales y peri-menopáusicas) que toman MMF deben recibir asesoramiento del uso y efectividad de la anticoncepción. Se aconseja el uso simultáneo de dos métodos de anticoncepción confiables 4 semanas previo al comienzo de la terapia con MMF. Se deberá continuar con

su uso hasta 6 semanas luego de la detención de la terapia con MMF. El MMF reduce los niveles en sangre las hormonas de las píldoras de anticoncepción oral, y podría teóricamente reducir su efectividad.

Lactancia

Estudios en ratas tratadas con MMF mostraron que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna. No se conoce si esta droga se excreta por la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan por esta vía, y el riesgo de reacciones serias adversas que puedan producirse en los lactantes, es conveniente suprimir la lactancia o el tratamiento con el MMF.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios específicos. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas informadas indican que es poco probable un efecto a este nivel.

Sobredosis:

No se ha reportado información de sobredosis de MMF en humanos. La dosis máxima administrada a pacientes con trasplante renal en los ensayos clínicos fue de 4 g/día. En unos pocos pacientes trasplantados cardíacos y hepáticos, la dosis máxima utilizada fue de 4 o 5 g/día. A esas dosis, se observó un aumento promedio, comparado con la dosis de 3 g/día, de la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y ocasionalmente, anormalidades hematológicas, principalmente neutropenia, siendo necesario reducir o discontinuar la medicación. En los estudios de toxicidad aguda, no se produjeron muertes en ratones adultos con dosis de hasta 4.000 mg/kg o en monos adultos con dosis de hasta 1.000 mg/kg; éstas fueron las dosis máximas de MMF testeadas en animales de estas especies. Estas dosis representan 11 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante renal, y aproximadamente 7 veces la dosis recomendada clínicamente en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según BSA. En ratas adultas, las muertes se produjeron después de dosis únicas de 500 mg/kg de MMF. Esta dosis representa aproximadamente unas 3 veces la dosis clínica recomendada para pacientes con trasplante cardíaco, corregida según BSA.

Normalmente, ni el MPA ni el MPAG son removidos por hemodiálisis. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 mcg/ ml), pequeñas cantidades de MPAG son removidas. Para incrementar la excreción de la droga, el MPA puede ser removido por secuestrantes biliares, como la colestiramina. En caso de intoxicación dirigirse al Hospital más cercano.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L04AA02

Grupo Farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04-Agentes inmunosupresores, L04A-Agentes inmunosupresores, L04AA-Agentes inmunosupresores selectivos.

El micofenolato mofetilo (MMF) ha demostrado, en modelos experimentales animales, prolongar la sobrevida de trasplantes alogénicos (riñón, corazón, hígado, intestino, miembros, intestino delgado, islotes pancreáticos y médula ósea). También demostró que revierte el rechazo agudo en curso en modelos alográficos renales en perro y cardíaco en ratas, inhibiendo asimismo la arteriopatía proliferativa en modelos experimentales de aorta y cardíaco en ratas y en modelos xenográficos cardíacos en monos. El MMF también demostró que inhibe las respuestas mediadas inmunológicamente en modelos animales, inhibe el desarrollo de tumores y prolonga la sobrevida en modelos de trasplante de tumor en ratas.

Se absorbe rápidamente después de la administración oral y se hidroliza a la forma MPA (ácido micofenólico), el metabolito activo. El MPA es un inhibidor reversible, potente,

selectivo y no competitivo de la inosino monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), y por lo tanto inhibe el nuevo paso de síntesis del nucleótido guanosina sin incorporarse al ADN. Dado que los linfocitos B y T son fundamentalmente dependientes para su proliferación de la nueva síntesis de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar caminos de salvataje, el MPA tiene potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos.

El MPA inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B a la estimulación mitogénica y aloespecífica. El agregado de guanosina o deoxiguanosina revierte el efecto citostático del MPA sobre los linfocitos B. El MPA previene la glicosilación de las proteínas del linfocito y monocito involucradas en la adhesión intercelular de las células endoteliales y puede inhibir el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación y rechazo de injertos. El MMF no inhibe los eventos tempranos de la activación de las células mononucleares de sangre periférica humana, tales como la producción de interleukina-1 (IL-1) e interleukina-2 (IL-2), pero sí bloquea el acoplamiento de dichos eventos a la síntesis de ADN y la proliferación.

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

Después de la administración oral e intravenosa, el MMF tiene una rápida y completa absorción y metabolismo a MPA, el metabolito activo. El MPA es metabolizado a la forma fenólica glucurónida del MPA (MPAG) la cual es farmacológicamente inactiva. La droga madre puede ser detectada sistémicamente durante la infusión intravenosa; sin embargo, brevemente (alrededor de 5 minutos) después de la infusión, no se detecta, o después de la administración oral, la concentración del MMF está por debajo del límite de cuantificación (0,4 mcg/ml).

Absorción

En 12 voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta media de MMF oral comparado con el intravenoso (basado en el área bajo la curva ABC del MPA) fue de 94%. El ABC de concentración plasma-tiempo para el MPA parece aumentar en forma dosis-proporcional en pacientes con trasplante renal que recibieron dosis de MMF hasta de 3 g/día.

El alimento (grasas 27 g, 650 calorías) no tuvo efecto sobre el alcance de la absorción (ABC del MPA) del MMF cuando se administró a dosis de 1,5 g bid a pacientes con trasplantes renales. Sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ del MPA disminuyó un 40% en presencia de alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución medio ($\pm$ DS) del MPA en 12 voluntarios sanos es de aproximadamente 3,6 ($\pm$ 1,5) y 4,0 ($\pm$ 1,2) L/kg después de la administración oral e intravenosa respectivamente. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une en un 97% a la albúmina del plasma. El MPAG se une un 82% a la albúmina del plasma a rangos de concentraciones de MPAG que se observaron normalmente en pacientes renales trasplantados; sin embargo, a concentraciones elevadas de MPAG (observadas en pacientes con función renal deteriorada o función de rechazo retardada), la unión del MPA puede ser reducida como resultado de competencia entre MPAG y MPA para la unión a la proteína. La tasa media de concentración de radioactividad, sangre a plasma, fue aproximadamente 0,6; indicando que el MPA y el MPAG no se distribuyen masivamente dentro de las fracciones celulares de la sangre.

Estudios in vitro para evaluar el efecto de otros agentes sobre la unión del MPA a la albúmina sérica humana (HSA) o las proteínas del plasma mostraron que el salicilato (a 25 mg/dl con HSA) y el MPAG (a 460 mcg/ml) con proteínas del plasma aumentaron la fracción libre de MPA. A concentraciones superiores a las encontradas clínicamente, la ciclosporina, digoxina, naproxeno, prednisona, propranolol, tacrolimus, teofilina, tolbutamida y warfarina no aumentaron la fracción libre de MPA. El MPA a concentraciones tan altas como 100 mcg/ml tuvo un pequeño efecto sobre la unión de la warfarina, digoxina o propranolol, pero disminuyó la unión de la teofilina en un 53% a 45% y de la fenitoína de 90% a 87%.

Metabolismo

Después de dosis orales e intravenosas, el MMF sufre un completo metabolismo a MPA, el metabolito activo. El metabolismo a MPA sucede sistemáticamente después de la dosis oral. El MPA es metabolizado principalmente por la glucuronil transferasa a la forma fenólica glucurónida de MPA (MPAG), la cual no es activa farmacológicamente. In vivo, el MPAG se convierte en MPA a través de la circulación enterohepática. Los siguientes metabolitos de la molécula 2-hidroxietilmorfolino también se recuperaron en la orina de sujetos voluntarios sanos que recibieron dosis orales de MMF: N-(2-carboximetil)-morfolino, N-(2-hidroxietil)-morfolino y el N-óxido de N-(2-hidroxietil)-morfolino.

Picos secundarios de perfil medio de concentraciones de MPA en plasma se observaron habitualmente 6 a 12 horas después de la dosis.

La coadministración de colestiramina (4 g tid) produce aproximadamente un 40% de reducción del ABC de MPA (en gran parte como consecuencia de las bajas concentraciones en la porción terminal). Estas observaciones sugieren que la recirculación enterohepática contribuye a las concentraciones plasmáticas del MPA. Concentraciones plasmáticas aumentadas de los metabolitos de MMF (MPA 50% aumento y MPAG alrededor de 3 a 6 veces) se observaron en pacientes con insuficiencia renal.

Excreción

Cantidades ínfimas de la droga se excretan como MPA en la orina (< 1% de la dosis). El MMF radiomarcado administrado oralmente es recuperado totalmente: el 93% en orina y el 6% en heces. La mayoría de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta en orina como MPAG. A concentraciones clínicas habituales, el MPA y el MPAG no son removidos por hemodiálisis. Sin embargo, a elevadas concentraciones plasmáticas de MPAG (> 100 mcg/ml), pequeñas cantidades de MPAG se remueven. Los secuestradores de ácidos biliares, tales como la colestiramina, reducen el ABC de MPA por interferencia de la circulación enterohepática de la droga (ver sobredosis). La vida media aparente ($\pm$ SD) y el clearance plasmático de MPA es de 17,9 ($\pm$ 6,5) horas y 193 ($\pm$ 48) ml/min después de la administración oral y de 16,6 ($\pm$ 5,8) horas y 177 ($\pm$ 31) ml/min después de la administración intravenosa respectivamente.

Farmacocinética en voluntarios sanos y pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático

En el período post-trasplante temprano (< 40 días post-trasplante), estos pacientes tuvieron ABC medio del MPA aproximadamente 32% a 40% más bajo comparado con el período post-trasplante tardío (3 a 6 meses post-trasplante). En voluntarios sanos el ABC fue de 63,9 mcg.h/ml, en pacientes trasplantados renales en fase temprana, que recibieron 1,5 g bid, el ABC fue de 38,4 mcg.h/ml, acercándose a los valores hallados en los voluntarios sanos en el período tardío con ABC de 65,3 mcg.h/ml.

En los pacientes que se sometieron a trasplante cardíaco, para el período temprano, el ABC fue de 43,3 mcg.h/ml y el tardío de 54,1 mcg.h/ml. En pacientes con trasplante hepático se observaron valores menores comparados con los valores hallados en voluntarios sanos, el ABC en período temprano fue de 29,2 mcg.h/ml y el tardío de 49,3 mcg.h/ml. Los valores medios del ABC del MPA después de la administración de 1 g bid intravenoso de MMF durante 2 horas en pacientes renales trasplantados durante 5 días fue aproximadamente 24% más elevado que aquellos observados después de la administración oral a dosis similares en la fase inmediata post-trasplante.

En pacientes con trasplante hepático, la administración intravenosa de 1 g bid de MMF seguido de 1,5 g bid por vía oral, produjo valores medios de ABC del MPA similares a aquellos encontrados en pacientes con trasplante renal que recibieron 1 g bid.

Poblaciones especiales

Los parámetros farmacocinéticos medios ($\pm$ SD) del MPA después de la administración oral de MMF en dosis únicas a sujetos no trasplantados con insuficiencia renal o hepática se detallan a continuación.

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única, se administró MMF en cápsulas o por infusión intravenosa durante 40 minutos. El ABC de MMF plasmático observado después de la dosis oral en voluntarios con insuficiencia renal severa (promedio de filtración glomerular GFR < 25 ml/min/1,73 m²) fue de alrededor de 75% más elevado que el observado en voluntarios sanos (GFR > 80 ml/min/1,73 m²).

Además, el ABC plasmático del MPAG en dosis única fue de 3 a 6 veces más elevado en voluntarios con insuficiencia renal severa que en voluntarios con insuficiencia renal leve o sanos, de acuerdo con la conocida eliminación renal del MPAG. No hay datos disponibles sobre la seguridad de exposición prolongada de dichos niveles de MPAG.

Los niveles de ABC plasmáticos del MPA observados después de una dosis única intravenosa (1 g) en voluntarios (n= 4) con insuficiencia renal severa (GFR < 25 ml/min/1,73m²) fue de 62,4 mcg.h/ml ($\pm$ 19,3). Dosis múltiples de MMF en pacientes con insuficiencia renal severa no han sido estudiadas.

En pacientes con rechazo tardío post-trasplante renal, la media de ABC (0-12 h) del MPA fue comparable a la observada en pacientes con trasplante renal sin rechazo tardío. Existe la posibilidad de un aumento transitorio de la fracción libre y de la concentración del MPA plasmático en pacientes con rechazo tardío post-trasplante. Sin embargo, no parece ser necesario ajustar la dosis en estos pacientes. La media de ABC (0-12 h) plasmática del MPAG fue de 2 a 3 veces más elevada en pacientes con rechazo tardío post-trasplante que sin él.

En 8 pacientes sin función primaria del órgano después del trasplante renal, las concentraciones plasmáticas del MPAG acumuladas fueron entre 6 y 8 veces mayores después de la administración de dosis múltiples durante 28 días.

Insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única (1 g oral) en 18 voluntarios con cirrosis alcohólica y 6 voluntarios sanos, el proceso de glucuronidación hepático del MPA pareció relativamente no afectado por la enfermedad del parénquima hepático cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos entre ambos grupos de voluntarios. Sin embargo, se debe notar que por razones no explicadas, los voluntarios sanos de este estudio tuvieron un ABC un 50% más bajo comparado con los voluntarios sanos en otros estudios; de esta forma, la comparación entre voluntarios con cirrosis alcohólica y voluntarios sanos es muy difícil. Probablemente los efectos de la enfermedad hepática sobre este proceso dependan de alguna enfermedad en particular.

Enfermedades hepáticas de otras etiologías, tales como la cirrosis primaria biliar, pueden mostrar un efecto diferente. En un estudio de dosis única intravenosa (1 g) en 6 voluntarios con insuficiencia hepática severa (prueba de aminopirina menos del 0,2% de la dosis) provocada por cirrosis alcohólica, el MMF fue rápidamente convertido en MPA. El ABC del MPA fue de 44,1 mcg.h/ml ($\pm$ 15,5).

Pediatría

Los datos farmacológicos de pacientes pediátricos trasplantados renales disponibles son muy limitados. Los parámetros farmacocinéticos del MPA (valores promedio) después de dosis orales múltiples de MMF en pacientes pediátricos renales 21 días post-trasplante, muestran que a iguales concentraciones administradas (15 mg/kg/bid), la C_{máx} y el ABC es mayor para el grupo etario de 12 a 18 años. Con una dosis de 23 mg/kg/bid, el grupo de niños de 6 a 12 años (n= 5) presentó una C_{máx} de 17,0 mcg/ml y ABC de 40,1 mcg.h/ml. En

el grupo de 12 a 18 años (n= 6) los valores fueron algo menores: C_{máx} de 11,5 mcg/ml y ABC de 31,1 mcg.h/ml.

Sexo

Los datos obtenidos de numerosos estudios fueron recolectados para analizar si se encontraron diferencias en la farmacocinética del MPA relacionadas con el sexo (los datos fueron referidos a la dosis de 1 g oral). La media para varones ($\pm$ SD) del ABC (0-12 h) del MPA (n= 79) fue de 32,0 ($\pm$ 14,5) y para las mujeres (n= 41) fue de 36,5 ($\pm$ 18,8) mcg.h/ml, mientras que la media ($\pm$ SD) de la C_{máx} del MPA fue de 9,96 ($\pm$ 6,19) en los varones y de 10,6 ($\pm$ 5,64) mcg.h/ml en las mujeres. Estas diferencias no tienen significado clínico.

Uso geriátrico

La farmacocinética en ancianos no fue estudiada.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2021.