

Nº Ref.:MT774123/16

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17767/16

Santiago, 25 de agosto de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Ana Longoria Villarreal, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT774123, de fecha de 17 de mayo de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico LAMUCON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO), Registro Sanitario Nº F-19321/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 17 de mayo de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-19321/12 del producto farmacéutico LAMUCON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016051792199980, emitido por Tesorería General de la República con fecha 17 de mayo de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **LAMUCON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (MICOFENOLATO MOFETILO)**, registro sanitario Nº F-19321/12, concedido a Novartis Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMUCON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Lamucon
MICOFENOLATO MOFETILO
Cápsulas 250 mg
Comprimidos recubiertos 500 mg



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamucon cápsulas 250 mg

Lamucon comprimidos recubiertos 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Conforme a la última fórmula aprobada en I registro

Cada cápsula dura de *Lamucon* contiene 250 mg de micofenolato de mofetilo.

Cada comprimido recubierto de *Lamucon* contiene 500 mg de micofenolato de mofetilo.

Para la lista completa de excipientes vea la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Comprimidos recubiertos.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicado, para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes que sufren trasplantes alogénico renales, cardíacos o hepáticos.

El Micofenolato mofetilo debe ser administrado conjuntamente con ciclosporinas y corticosteroides.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con micofenolato mofetilo se debe iniciar y mantener por especialistas en trasplante debidamente calificados.

Posología

Uso en trasplante renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Adultos

Micofenolato mofetilo oral se debe iniciar dentro de las 72 horas posteriores al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante renal es 1 g administrado 2 veces al día (dosis de 2 g diarios).

Población pediátrica entre 2 y 18 años de edad.

Micofenolato mofetilo 250 mg cápsulas duras

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m² administrada oralmente 2 veces al día (hasta un máximo de 2 g diarios).

Micofenolato mofetilo sólo debe ser indicado a pacientes con una superficie corporal mínima de 1.25 m². Los pacientes con una superficie corporal de 1.25 a 1.5 m² podrían recibir micofenolato mofetilo a una dosis de 750 mg 2 veces al día (1.5 g diarios). Los pacientes con una superficie corporal superior a 1.5 m² podrían recibir micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g 2 veces al día (2 g diarios).

Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos

La dosis recomendada de micofenolato mofetilo es 600 mg/m² administrada oralmente 2 veces al día (hasta un máximo de 2g diarios).

Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos debe ser prescrito a pacientes con una superficie corporal mayor que 1.5 m² una dosis de 1g dos veces al día (2 g diarios).

Ya que en este grupo etario ocurren algunas reacciones adversas con mayor frecuencia (ver sección 4.8) comparado con adultos, se podría requerir la reducción o interrupción provisoria de la dosis; esto deberá considerar los factores clínicos relevantes que incluyen la severidad de la reacción.

Población pediátrica (<2 años)

Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños menores a 2 años de edad. Estos son insuficientes para recomendar dosis y por lo tanto su uso en este grupo etario no está recomendado.

Uso en trasplante cardíaco

Adultos

Micofenolato mofetilo oral se debe iniciar dentro de los 5 días posteriores al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante cardíaco es 1,5 g administrado 2 veces al día (dosis de 3 g diarios).

Población pediátrica

No se dispone de datos para pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático

Adultos

Micofenolato mofetilo intravenoso se debe administrar durante los primeros 4 días posteriores al trasplante hepático, para luego iniciar el micofenolato mofetilo oral apenas pueda ser tolerado. La dosis oral recomendada en pacientes con trasplante hepático es 1,5 g administrado 2 veces al día (dosis de 3 g diarios).

Población pediátrica

No se dispone de datos para pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en poblaciones especiales

Ancianos

La dosis recomendada de 1 g administrado 2 veces al día para pacientes con trasplante renal y 1.5 g 2 veces al día para pacientes con trasplante cardíaco o hepático es adecuado para los ancianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con trasplante renal y un deterioro renal crónico severo (velocidad de filtración glomerular $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), fuera del período inmediato post trasplante, se deben evitar dosis superiores a 1 g administrado 2 veces al día. Además, estos pacientes deben ser observados con mucho cuidado.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes que experimentan función retardada del injerto renal posoperatorio (ver sección 5.2). No se dispone de datos para pacientes con trasplante cardíaco o hepático con daño renal crónico severo.

Insuficiencia hepática severa

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con trasplante renal con enfermedad severa del parénquima hepático. No se dispone de datos para pacientes con trasplante cardíaco y enfermedad severa del parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo de micofenolato mofetilo. El rechazo del trasplante renal no lleva a cambios en la farmacocinética del MPA; no se requiere la reducción o interrupción de dosis de micofenolato mofetilo.

No existe base para el ajuste de dosis de micofenolato mofetilo después de un rechazo de trasplante cardíaco. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del trasplante hepático.

Método de administración

Administración oral

Se deben tomar precauciones antes de manipular o tomar este medicamento.

Micofenolato mofetilo 250 mg cápsulas duras

Debido que el micofenolato mofetilo ha demostrado un efecto teratogénico en ratas y conejos, micofenolato mofetilo cápsulas duras no debe ser abierto o aplastado para evitar la inhalación o contacto directo del polvo contenido en las cápsulas de micofenolato mofetilo con la piel o membranas mucosas. Si tal contacto ocurre, lave a fondo con jabón y agua, enjuague los ojos con abundante agua.

Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos

Debido que el micofenolato mofetilo ha demostrado un efecto teratogénico en ratas y conejos, los comprimidos de micofenolato mofetilo no deben ser triturados.

4.3 Contraindicaciones

Micofenolato mofetilo no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad a micofenolato mofetilo, ácido micofenólico o alguno de los excipientes. Se han observado reacciones de hipersensibilidad a micofenolato mofetilo (ver sección 4.8).

✓ Micofenolato mofetilo no debe ser administrado a mujeres en edad fértil que no utilicen un método contraceptivo efectivo (ver sección 4.6).

✓ El tratamiento con micofenolato mofetilo no debe iniciarse en mujeres en edad fértil sin que ellas hayan proporcionado una prueba de embarazo con el fin de descartar un uso accidental en el embarazo (ver sección 4.6).

✓ Micofenolato mofetilo no debe ser utilizado en el embarazo a menos que no haya ningún otro tratamiento alternativo adecuado para prevenir un rechazo de trasplante (ver sección 4.6).

Micofenolato mofetilo está contraindicado en mujeres que amamantan (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Neoplasias

Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras que incluyen combinaciones de medicamentos con micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras malignidades, especialmente de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece guardar relación con la intensidad y duración de la inmunosupresión en vez del uso de algún agente específico. Como recomendación general para minimizar el riesgo de cáncer en la piel, se debe limitar la

exposición a la luz del sol y luz UV, vistiendo ropa protectora y usando un bloqueador solar con factor de protección elevado.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetilo, tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterias, hongos, virus y protozoos), infecciones fatales y sepsis (ver sección 4.8). Dichas infecciones incluyen reactivación viral latente, como reactivación de hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada a virus BK, leucoencefalopatía multiforme progresiva, PML, asociada a virus JC). Se han informado casos de hepatitis debido a reactivación de hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se relacionan a menudo con una carga inmunosupresora total elevada y podría llevar a afecciones graves o fatales que los médicos deben considerar en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o con síntomas neurológicos.

Han existido informes de hipogamaglobulinemia asociada a infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato mofetilo a un inmunosupresor alternativo regresó los niveles IgG séricos al nivel normal. Los pacientes que están con micofenolato mofetilo que desarrollan infecciones recurrentes deberían tener una medición de inmunoglobulinas en suero. En casos de hipogamaglobulinemia clínicamente relevante y sostenida, se debe considerar alguna acción clínica adecuada tomando en consideración los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene sobre los linfocitos T y B.

Han existido informes publicados de bronquiectasia en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato mofetilo a otro inmunosupresor llevó a una mejoría en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasia podría estar relacionado con hipogamaglobulinemia o un efecto directo sobre el pulmón. Además existen informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron fatales (ver sección 4.8). Se recomienda investigar a los pacientes que desarrollan síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

Sistema circulatorio e inmunológico

Los pacientes que reciben micofenolato mofetilo deben ser monitoreados para ver neutropenia, la que se podría relacionar con el propio micofenolato mofetilo, medicamentos concomitantes, infecciones virales o una combinación de estas causas. Los pacientes que toman micofenolato mofetilo deben tener conteos semanales de sangre completos durante el primer mes, 2 veces al mes para el segundo y tercer mes de tratamiento y luego 1 vez al mes durante el primer año. Si se desarrolla neutropenia (conteo de neutrófilos absoluto $<1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), podría ser adecuado interrumpir o discontinuar micofenolato mofetilo.

Se han informado casos de aplasia eritrocitaria pura (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo combinado con otros inmunosupresores. Se desconoce el mecanismo de PRCA inducido por micofenolato mofetilo. La PRCA se podría resolver con la reducción de dosis o el término de la terapia con micofenolato mofetilo. Los cambios a terapia con micofenolato mofetilo sólo se deben efectuar bajo supervisión adecuada en receptores de trasplante con el fin de minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato mofetilo informar de inmediato cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragia u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato mofetilo, las vacunas podrían ser menos efectivas y se debería evitar el uso de vacunas atenuadas vivas (ver sección 4.5). La vacunación contra influenza podría ser de valor. Los prescriptores deberían consultar las pautas nacionales de vacunación por influenza.

Gastrointestinal

Micofenolato mofetilo ha sido asociado a una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal. Micofenolato mofetilo debe ser administrado con precaución en pacientes con una enfermedad grave activa al sistema digestivo.

Micofenolato mofetilo es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo tanto, se debe evitar administrarlo en pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferasa (HGPRT), como en el caso de los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se debe tener precaución cuando se cambia una terapia de combinación de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática de MPA (por ejemplo, ciclosporina) a otros sin este efecto (como por ejemplo, sirolimus, belatacept), o viceversa. Esto podría resultar en cambios de la exposición a MPA. Los productos medicinales de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático de MPA, por ejemplo colestiramina, deben ser usados con precaución debido a la reducción potencial de los niveles plasmáticos y la eficacia de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.5).

Se recomienda que micofenolato mofetilo no sea administrado en forma simultánea con azatioprina, ya que dicha administración simultánea no ha sido estudiada.

La relación riesgo/beneficio de micofenolato mofetilo asociado a tacrolimus o sirolimus no ha sido establecida (ver además sección 4.5).

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos tales como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad invasiva por citomegalovirus), hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (ver sección 4.8).

Efectos teratogénicos

Micofenolato es un poderoso teratogénico humano. Se han reportado abortos espontáneos (índice de 45-49%) y malformaciones congénitas (índice estimado de 23-27%) después de una exposición a micofenolato mofetilo durante el embarazo. Por lo tanto el micofenolato mofetilo está contraindicado en el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado para prevenir un rechazo del trasplante. Pacientes mujeres u hombres con potencial reproductivo deben tener precaución y seguir las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.6 (por ejemplo: métodos contraceptivos, pruebas de embarazo) antes, durante y después de la terapia con micofenolato mofetilo. Los médicos deben asegurar que mujeres y hombres que toman micofenolato entiendan el riesgo de daños al bebé, la necesidad del uso de un contraceptivo eficaz y la necesidad de consultar inmediatamente a su médico si existe alguna posibilidad de embarazo.

Contracepción (ver sección 4.6)

Debido al potencial genotóxico y teratogénico de micofenolato mofetilo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes de iniciar, durante y seis semanas después de interrumpida la terapia con micofenolato mofetilo, a menos que la abstinencia sea el método de contracepción elegido (ver sección 4.5).

Se recomienda que los hombres sexualmente activos usen preservativo durante el tratamiento y por al menos 90 días después de finalizado el mismo. El uso de preservativo aplica para los hombres reproductivamente competentes y aquellos con vasectomía, porque los riesgos asociados a la transferencia de líquido seminal también se aplican a los hombres que han tenido una vasectomía. Además, se recomienda que las parejas femeninas de pacientes masculinos tratados con micofenolato utilicen un método contraceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por un total de 90 días después de la última dosis de micofenolato mofetilo.

Materiales educativos

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a micofenolato y para proporcionar una información adicional importante de seguridad, el titular del registro proporcionará materiales educativos a los profesionales de la salud. Los materiales educativos reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionarán asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y orientación en la necesidad de realizar pruebas de embarazo. Toda la información sobre el riesgo teratogénico y las

medidas de prevención del embarazo debería ser impartida por el médico a pacientes mujeres en edad fértil y, en su caso, a pacientes hombres.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante al menos 6 semanas después de la interrupción de micofenolato. Los hombres no deben donar su semen durante el tratamiento o durante 90 días después de la interrupción de micofenolato.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de aciclovir al administrar micofenolato mofetilo con aciclovir en comparación con la administración de aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética de MPAG (el glucurónido fenólico de MPA) (MPAG aumentado en un 8%) fueron mínimos y no se consideran de relevancia clínica. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG están aumentadas en presencia de daño renal, al igual que las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus prodrogas, como valaciclovir, compitan por la secreción tubular y pueda ocurrir un incremento adicional en las concentraciones de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (PPIs)

Se ha observado una menor exposición al ácido micofenólico (MPA) al administrar antiácidos como hidróxido de magnesio y de aluminio, y PPIs incluyendo lanzoprazol y pantoprazol, con micofenolato mofetilo. Al comparar los porcentajes de rechazo del trasplante o porcentajes de pérdida de injerto entre pacientes con micofenolato mofetilo que toman PPIs vs. pacientes con micofenolato mofetilo que no toman PPIs, no se observaron diferencias significativas. Estos datos respaldan la extrapolación de este resultado a todos los antiácidos porque la reducción de exposición al coadministrar micofenolato mofetilo con los hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor al coadministrar micofenolato mofetilo con PPIs.

Colestiramina

Después de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato mofetilo a personas sanas normales pre tratadas con 4 g 3 veces al día de colestiramina durante 4 días, hubo una reducción del 40% en el AUC de MPA (ver sección 4.4 y sección 5.2). Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al potencial de reducir la eficacia del micofenolato mofetilo.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

Se recomienda precaución con medicamentos que interfieren en la circulación enterohepática debido al potencial de reducir la eficacia de micofenolato mofetilo.

Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no es afectada por micofenolato mofetilo.

Por el contrario, si se detiene el tratamiento con ciclosporina concomitante, se debe esperar un aumento cercano al 30% en el AUC de MPA.

CsA interfiere con la recirculación enterohepática de MPA, resultando en una menor exposición a MPA en el 30-50% de los pacientes trasplantados renales tratados con micofenolato mofetilo y CsA comparado con pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis similares de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4).

Por el contrario, los cambios en la exposición de MPA deben esperarse cuando los pacientes cambian de CsA a uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático de MPA.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y micofenolato mofetilo resulta en una disminución de un 30% aproximadamente de las concentraciones de MPA. Telmisartán cambia la eliminación de MPA por un incremento de la expresión de PPAR gamma (proliferador de peroxisoma activados de receptor gamma), lo que a su vez se traduce en un aumento de la expresión y actividad de UGT1A9. Al comparar las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o perfiles de eventos adversos entre los pacientes con o sin uso concomitante de telmisartán, no se han observado consecuencias clínicas de una interacción farmacocinética droga-droga.

Ganciclovir

En base a los resultados de un estudio de administración a dosis única de dosis recomendadas de micofenolato mofetilo oral y IV ganciclovir y los efectos conocidos del deterioro renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo (ver sección 4.2) y ganciclovir, se espera que la coadministración de estos agentes (que compiten por mecanismos de secreción tubular renal) llevará a incrementos en la concentración de MPAG y ganciclovir. No se espera una alteración significativa de la farmacocinética del MPA y no se requiere ajuste de dosis de micofenolato mofetilo. En pacientes con deterioro renal en los cuales se coadministran micofenolato mofetilo y ganciclovir o sus profármacos como valganciclovir, se deben observar las recomendaciones de dosis para ganciclovir y los pacientes deben tener un monitoreo cuidadoso.

Anticonceptivos orales

La farmacocinética y farmacodinámica de los anticonceptivos orales no fueron afectadas por la coadministración de micofenolato mofetilo (ver también sección 5.2).

Rifampicina

En pacientes que no toman además ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y rifampicina llevó a una reducción en la exposición a MPA (AUC_{0-12h}) de

18% a 70%. Se recomienda monitorear los niveles de exposición a MPA y ajustar las dosis de micofenolato mofetilo según corresponda para mantener la eficacia clínica con la administración simultánea de rifampicina.

Sirolimus

En pacientes con trasplante renal, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y CsA llevó a exposiciones de MPA reducidas en un 30-50% comparado con pacientes que recibieron la asociación de sirolimus y dosis similares de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4).

Sevelamer

Se observaron reducciones en C_{max} y AUC_{0-12h} MPA de 30% y 25%, respectivamente, al administrar en forma simultánea micofenolato mofetilo con sevelamer sin ninguna consecuencia clínica (es decir, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar micofenolato mofetilo por lo menos 1 hora antes o 3 horas después de la ingesta de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción de MPA. No existen datos sobre micofenolato mofetilo con quelantes de fosfato distintos a sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó efecto sobre la biodisponibilidad de MPA.

Norfloxacin y metronidazol

En voluntarios sanos, no se observó una interacción significativa al administrar en forma simultánea micofenolato mofetilo con norfloxacin y metronidazol por separado. Sin embargo, norfloxacin y metronidazol combinados disminuyeron la exposición a MPA aproximadamente en un 30% después de una dosis única de micofenolato mofetilo.

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico

Se han informado reducciones en las concentraciones pre dosis (mínimas) de MPA en un 50% en receptores de trasplante renal en los días inmediatamente posteriores al inicio de ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico oral. Este efecto tendió a disminuir con el uso permanente de antibióticos y a finalizar dentro de algunos días después de la discontinuación del antibiótico. El cambio en el nivel predosis podría no representar con exactitud los cambios en la exposición MPA total. Por lo tanto, un cambio en la dosis de micofenolato mofetilo no debería ser normalmente necesario en ausencia de evidencia clínica de disfunción del injerto. Sin embargo, se debe realizar un monitoreo clínico detallado durante la asociación e inmediatamente después del tratamiento con antibióticos.

Tacrolimus

En pacientes con trasplante hepático iniciados con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y C_{max} de MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no fueron afectados significativamente por la coadministración de tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento

aproximadamente del 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1.5 g 2 veces al día) a pacientes con trasplante hepático que tomaron tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció ser alterada por micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4).

Otras interacciones

La coadministración de probenecid con micofenolato mofetilo en monos eleva el AUC plasmático de MPAG en 3 veces. Por lo tanto, otras sustancias conocidas por experimentar secreción tubular renal podrían competir con MPAG y de esa forma elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o la otra sustancia que experimenta secreción tubular.

Vacunas vivas

Las vacunas vivas no se deben administrar a pacientes con una respuesta inmune alterada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas podría verse disminuida (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo han sido realizados en adultos.

4.6 Embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Micofenolato mofetilo está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Debido al potencial genotóxico y teratogénico de micofenolato mofetilo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneos antes de iniciar la terapia, durante el tratamiento y durante 6 semanas después de terminado el mismo, a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido (ver sección 4.5).

Se recomienda a los hombres con actividad sexual usar preservativo durante el tratamiento y por un total de 90 días después de terminado el tratamiento.

El uso de preservativos aplica para hombres reproductivamente competentes y vasectomizados, porque los riesgos asociados con la transferencia de líquido seminal también aplican a hombres que se han hecho una vasectomía.

Además, a las parejas mujeres de estos pacientes se les recomienda usar un método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y por un total de 90 días después de la última dosis de micofenolato mofetilo.

Embarazo

Micofenolato mofetilo está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado para prevenir un rechazo de trasplante.

El tratamiento no debe iniciarse sin contar con una prueba de embarazo negativa para descartar un uso involuntario de micofenolato mofetilo durante el embarazo.

Los pacientes de ambos sexos que tengan capacidad de reproducción deben ser conscientes del mayor riesgo de aborto y malformaciones congénitas al iniciar el tratamiento y deben ser asesorados sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con micofenolato mofetilo, las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa con el fin de excluir una exposición involuntaria del embrión al micofenolato. Se recomienda realizar dos pruebas de embarazo en suero u orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI /mL. La segunda prueba debe ser realizada 8 a 10 días después de la primera e inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con micofenolato mofetilo.

Las pruebas de embarazo se deben repetir según sea clínicamente necesario (por ejemplo, después de cualquier brecha en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben discutir con el paciente.

Los pacientes deben ser instruidos para consultar a su médico inmediatamente en caso que ocurra un embarazo.

Micofenolato mofetilo es un poderoso teratogénico humano, con un riesgo aumentado de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

- Se han reportado abortos espontáneos en el 45 a 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con una tasa de notificación entre 12 y 33% en pacientes trasplantados de órganos sólidos tratados con otros inmunosupresores distintos de micofenolato mofetilo.
- Basados en reportes de literatura, las malformaciones ocurrieron en 23 a 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato durante el embarazo (comparado con el 2 a 3% de nacidos vivos en el total de la población y aproximadamente 4 a 5% de nacidos vivos en receptores de órganos sólidos tratados con inmunosupresores distintos a micofenolato mofetilo.

Se han observado malformaciones congénitas, incluyendo reportes de múltiples malformaciones, en la etapa postcomercialización en hijos de pacientes expuestas a micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo. Las siguientes malformaciones han sido las más frecuentemente reportadas:

- Anormalidades de la oreja (por ejemplo: forma anormal o atresia del canal auditivo externo).

- Enfermedad cardíaca congénita, como defecto auricular y ventricular septal. ✓
- Malformaciones faciales tales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas.
- Anormalidades de los ojos (por ejemplo: coloboma).
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo: polidactilia, sindactilia)
- Malformaciones traqueo-esofágicas (por ejemplo: atresia esofágica). ✓
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida
- Anormalidades renales ✓

Adicionalmente, ha habido reportes aislados de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia
- Quistes del plexo coroideo
- Agenesia del tabique pelúcido
- Agenesia del nervio olfativo

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

Lactancia

Se ha observado que micofenolato mofetilo se excreta en la leche de ratas que amamantan. No se sabe si esta sustancia es excretada en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves a micofenolato mofetilo en lactantes, micofenolato mofetilo está contraindicado en madres que amamantan (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducción y uso de maquinarias. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas informadas indican que este efecto es improbable.

4.8 Efectos indeseables

Los siguientes efectos indeseables cubren reacciones adversas de ensayos clínicos

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo combinado con ciclosporina y corticoides incluyen diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos y existe evidencia de una mayor frecuencia en ciertos tipos de infecciones (ver sección 4.4).

Malignidades

Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras que incluyen combinaciones de medicamentos con micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras malignidades, especialmente de la piel (ver sección 4.4). La enfermedad linfoproliferativa o linfoma se desarrolló en el 0.6% de los pacientes que recibieron micofenolato mofetilo (2 o 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de

pacientes con trasplante renal (2 g), cardíaco y hepático con seguimiento por lo menos a 1 año. Carcinomas de piel no melanoma ocurrieron en el 3.6% de los pacientes; otros tipos de malignidad ocurrieron en el 1.1% de los pacientes. Datos de seguridad a 3 años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no revelaron ningún cambio inesperado en la incidencia de malignidad comparado con los datos a 1 año. Pacientes con trasplante hepático tuvieron seguimiento por lo menos a 1 año, pero menos de 3 años.

Infecciones oportunistas

Todos los pacientes con trasplantes tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas; el riesgo aumentó con la carga total de inmunosupresores (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo (2 o 3 g diarios) con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (2 g), cardíaco y hepático con seguimiento por lo menos a 1 año fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome CMV y herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome CMV fue 13.5%.

Población pediátrica

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

Ancianos

Los pacientes ancianos (≥ 65 años) en general estarían en mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes ancianos que reciben micofenolato mofetilo como parte de una terapia inmunosupresora combinada podrían tener mayor riesgo de ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, comparados con personas más jóvenes.

Otras reacciones adversas

La siguiente lista detalla reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, informadas en $\geq 1/10$ y en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados con micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (2 g), cardíaco y hepático.

Reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con micofenolato mofetilo, informadas en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos de trasplante renal, cardíaco y hepático al usarse en combinación con ciclosporina y

corticoides

Dentro de la clase o sistema de órganos, se detallan efectos indeseables bajo encabezados de frecuencia, usando las siguientes categorías:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/1000$ a $< 100/10$)

No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de severidad decreciente.

Infecciones e Infestaciones

Muy común: Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección de vías urinarias, herpes simple, herpes zoster

Común: Neumonía, influenza, infección de vías respiratorias, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, micosis cutánea, afta a la piel, candidiasis vaginal, rinitis

Tumores benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Común: Cáncer a la piel, neoplasma benigno de la piel

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Muy común: Leucopenia, trombocitopenia, anemia

Común: Pancitopenia, leucocitosis

Metabolismo y trastornos nutricionales

Común: Acidosis, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Común: Agitación, estado de confusión, depresión, ansiedad, pensamientos anormales, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Común: Convulsión, hipertensión, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareo, cefalea, parestesias, disgeusia

Trastornos cardiacos

Común: Taquicardia

Trastornos vasculares

Común: Hipotensión, hipertensión, vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Común: Efusión pleural, disnea, tos

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas

Común: Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, constipación, dispepsia, flatulencia, eructación

Trastornos hepatobiliares

Común: Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Hipertrofia cutánea, sarpullido, acné, alopecia

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Común: Artralgia

Trastornos urinarios y renales

Común: Daño Renal

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia

Investigaciones

Común: Aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de urea sanguínea, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, reducción de peso

Nota: 501 (2 g de micofenolato mofetilo diarios), 289 (3 g de micofenolato mofetilo diarios) y 277 (2 g IV / 3 g micofenolato mofetilo oral al día) pacientes fueron tratados en estudios de fase III para la prevención de rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente.

Los siguientes efectos indeseables cubren reacciones adversas de la experiencia posventa

Los tipos de reacciones adversas informadas durante la posventa con micofenolato mofetilo son similares a los observados en los estudios controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas adicionales informadas durante la posventa,

con frecuencias dentro de paréntesis si son conocidas.

Gastrointestinal

hiperplasia gingival ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), colitis incluyendo colitis por citomegalovirus, ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y atrofia vellocitaria intestinal.

Infecciones

Infecciones graves de riesgo vital incluyendo meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han informado casos de nefropatía asociada al virus BK, al igual que casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato mofetilo.

Se ha informado agranulocitosis ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y neutropenia; por lo tanto, se recomienda el monitoreo regular de pacientes que toman micofenolato mofetilo (ver sección 4.4). Han habido informes de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han sido fatales.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Se han informado casos de aplasia eritrocitaria pura (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo la anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no se asocian a alteración en la función de los neutrófilos. Estos cambios podrían sugerir un 'desplazamiento' en la madurez de los neutrófilos en investigaciones hematológicas, lo que podría ser erróneamente interpretado como signo de infección en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos que reciben micofenolato mofetilo.

Hipersensibilidad

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

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Se han reportado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre del embarazo, ver sección 4.6.

Trastornos congénitos

Se han reportado malformaciones congénitas en la etapa postcomercialización en hijos de pacientes expuestas a micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Existen informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes

tratados con micofenolato mofetilo combinado con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido fatales.

También han existido informes de bronquiectasia en niños y adultos (frecuencia desconocida).

Trastornos del Sistema Inmune

Se ha informado hipogamaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia desconocida).

4.9 Sobredosis

Se han recibido informes de sobredosis con micofenolato mofetilo de ensayos clínicos y durante la experiencia de posventa. En muchos de estos casos, no se informaron eventos adversos. En aquellos casos de sobredosis en que se informaron eventos adversos, éstos caen dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se espera que una sobredosis de micofenolato mofetilo derivaría posiblemente en una sobreinhibición del sistema inmune y mayor susceptibilidad a infecciones e inhibición de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, la dosificación con micofenolato mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis (ver sección 4.4).

No se esperaría hemodiálisis para eliminar cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG. Los secuestrantes de ácido biliar, como la colestiramina, pueden remover MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del producto medicinal (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos
Código ATC: L04AA06

Mecanismo de acción

Micofenolato mofetilo es el 2-morfolinoetil éster del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, y por lo tanto inhibe la vía *de novo* de la síntesis del nucleótido de guanosa sin la incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen en forma crítica para su proliferación de la síntesis de purinas *de novo*, mientras que otros tipos celulares pueden utilizar las vías de recuperación, el MPA tiene más efectos citostáticos potentes sobre linfocitos que sobre otras células.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, micofenolato mofetilo experimenta una absorción rápida y amplia y un metabolismo presistémico completo al metabolito activo, MPA. Tal como evidencia la inhibición del rechazo agudo después del trasplante renal, la actividad inmunosupresora de micofenolato mofetilo se correlaciona con la concentración de MPA. La biodisponibilidad media de micofenolato mofetilo oral, basado en el AUC del MPA, es un 94% respecto a micofenolato mofetilo IV. Los alimentos no tuvieron efecto en el grado de absorción (AUC MPA) de micofenolato mofetilo al administrarse a dosis de 1.5 g 2 veces al día a pacientes con trasplante renal. Sin embargo, C_{max} del MPA disminuyó en un 40% en presencia de alimentos. Micofenolato mofetilo no es medible sistémicamente en plasma después de su administración oral.

Distribución

Como resultado de la recirculación enterohepática, se observan habitualmente incrementos secundarios en la concentración plasmática de MPA aproximadamente 6-12 horas post dosis. Una reducción en el AUC del MPA cercano al 40% se asocia a la coadministración de colestiramina (4 g 3 veces al día), indicando que existe una cantidad significativa de recirculación enterohepática.

El MPA a concentraciones clínicamente relevantes se une un 97% a la albúmina en plasma.

Biotransformación

El MPA es metabolizado principalmente por la glucuronil transferasa (isoforma UGT1A9) para formar el glucurónido fenólico de MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG es transformado de vuelta a MPA libre vía recirculación enterohepática. También se forma un acilglucurónido (AcMPAG). AcMPAG es farmacológicamente activo y se sospecha que es responsable de algunos efectos adversos de micofenolato mofetilo (diarrea, leucopenia).

Eliminación

Una cantidad ínfima de sustancia es excretada como MPA (<1% de la dosis) en la orina. El micofenolato mofetilo radiomarcado administrado por vía oral lleva a una recuperación completa de la dosis administrada, con un 93% de la dosis recuperada en la orina y un 6% en las heces. Gran parte de la dosis administrada (cerca del 87%) es excretada en la orina como MPAG.

A concentraciones clínicas, MPA y MPAG no son eliminados por hemodiálisis. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (>100 ug/ml), se eliminan pequeñas cantidades de MPAG.

Al interferir con la circulación enterohepática de la sustancia activa, los secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, reducen el área bajo la curva (ABC) de MPA (ver sección 4.9). La disposición de MPA depende de varios transportadores. El transportador de aniones de polipéptidos orgánico (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia multidroga (MRP2) están involucrados en la disposición de MPA; las isoformas de OATP, MRP2, y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 de resistencia multidroga (MDR1) también es capaz de

transportar MPA, pero su contribución parece estar confinada al proceso de absorción. En el riñón el MPA y sus metabolitos interactúan potencialmente con los transportadores de aniones orgánicos renales.

En el período de post trasplante temprano (<40 días post trasplante), los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático tuvieron AUCs de MPA aproximadamente un 30% menores y $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 40% menor en comparación al período de post trasplante tardío (3 - 6 meses post trasplante).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única (6 pacientes/grupo), el AUC plasmático medio del MPA observado en personas con daño renal crónico severo (velocidad de filtración glomerular $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) fue un 28 -75% mayor respecto a las medias observadas en personas sanas normales o personas con menores grados de deterioro renal. Sin embargo, el AUC del MPAG de la dosis individual promedio fue 3 - 6 veces mayor en personas con daño renal severo que en personas con daño renal leve o personas sanas normales, consistente con la eliminación renal conocida de MPAG. No se ha estudiado la dosificación múltiple de micofenolato mofetilo en pacientes con daño renal crónico severo. No se dispone de datos para pacientes con trasplante cardíaco o hepático con daño renal crónico severo.

Función retrasada del injerto renal

En pacientes con función retardada del injerto renal post trasplante, el AUC promedio del MPA (0-12 h) fue comparable al observado en pacientes post trasplante sin retardo en la función del injerto. El AUC de MPAG plasmático promedio (0-12 h) fue 2 - 3 veces mayor que en pacientes post trasplante sin función retrasada del injerto. Podría existir un aumento transitorio en la fracción libre y concentración del MPA plasmático en pacientes con función retrasada del injerto renal. El ajuste de dosis de micofenolato mofetilo no parece ser necesario.

Disfunción hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos hepáticos de glucuronidación de MPA no fueron afectados relativamente por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la enfermedad hepática sobre este proceso dependen probablemente de la enfermedad en particular. Sin embargo, la enfermedad hepática con daño principalmente biliar, como cirrosis biliar primaria, podría mostrar un efecto diferente.

Población pediátrica

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 a 18 años) que recibieron 600 mg/m^2 de micofenolato mofetilo oral 2 veces al día. Esta dosis logró valores AUC de MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal que reciben micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g 2 veces al día en el período post

trasplante temprano y tardío. Los valores AUC del MPA a través de grupos etarios fueron similares en el período post trasplante temprano y tardío.

Ancianos

El comportamiento farmacocinético de micofenolato mofetilo en ancianos (≥ 65 años) no ha sido evaluado de manera formal.

Pacientes que toman anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no fue afectada por la coadministración de micofenolato mofetilo (ver también sección 4.5). Un estudio de la coadministración de micofenolato mofetilo (1 g bid) y anticonceptivos orales combinados conteniendo etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.15 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) realizado en 18 mujeres sin trasplante (sin tomar otros inmunosupresores) durante 3 ciclos menstruales consecutivos no mostró una influencia clínicamente relevante de micofenolato mofetilo en la acción inhibitoria de la ovulación de los anticonceptivos orales. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no fueron afectados de manera significativa.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

En modelos experimentales, micofenolato mofetilo no fue tumorigénico. La dosis más elevada evaluada en los estudios de carcinogenicidad en animales llevó a un aumento aproximado de 2 - 3 veces la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes con trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día y 1.3 - 2 veces la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes con trasplante cardíaco a la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos ensayos de genotoxicidad (ensayo de linfoma de ratón in vitro y prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo) mostraron el potencial de micofenolato mofetilo para causar aberraciones cromosómicas. Estos efectos se pueden relacionar con el modo de acción farmacodinámico, es decir, la inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. Otros tests in vitro para la detección de mutación genética no demostraron actividad genotóxica.

Micofenolato mofetilo no tuvo efecto en la fertilidad de ratas machos en dosis orales de hasta $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$. La exposición sistémica a esta dosis representa 2 - 3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día en pacientes con trasplante renal y 1.3 - 2 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día en pacientes con trasplante cardíaco. En un estudio de fertilidad y reproducción de hembras realizados en ratas, dosis orales de $4.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) en la descendencia de primera generación en ausencia de toxicidad materna. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0.5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para pacientes con trasplante renal y aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para pacientes con trasplante cardíaco. No fueron evidentes efectos en la fertilidad o parámetros reproductivos en las madres o en la generación posterior.

En estudios de teratología en ratas y conejos, ocurrieron resorciones y malformaciones fetales en ratas a $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y conejos a $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales tales como ectopia cordis y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), en ausencia de toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0.5 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 2 g/día para pacientes con trasplante renal y aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada de 3 g/día para pacientes con trasplante cardíaco (ver sección 4.6).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los principales órganos afectados en estudios de toxicología realizados con micofenolato mofetilo en rata, ratón, perro y mono. Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición sistémica que son equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día para receptores de trasplante renal. Se observaron efectos gastrointestinales en el perro a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. Además se observaron efectos gastrointestinales y renales consistentes con deshidratación en el mono a la dosis máxima (niveles de exposición sistémica equivalentes o mayores a la exposición clínica). El perfil de toxicidad no clínico de micofenolato mofetilo parece ser consistente con eventos adversos observados en ensayos clínicos humanos, los cuales ahora brindan datos de seguridad de mayor relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Listado de excipientes, conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Lamucon cápsulas 250 mg

Contenido de cápsula

Composición de la cápsula

De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario

Lamucon comprimidos recubiertos 500 mg

Núcleo

De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida en estantería

Ver fecha de expira en el empaque del medicamento.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Ver condiciones de almacenamiento en el empaque del medicamento

Fecha de última revisión: TMI FM 11-05-2016 Mycophenolate mofetil_oral_03_2016
CDS Version 06

Falta lo de las tazas 12 a 337. y 4 a 5%