

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 1 | Imed-416               | Versión : 1 |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1.- Denominación:**

Nombre: Micofenolato mofetilo

Principios Activos: Micofenolato mofetilo

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina  
Comprimidos recubiertos**2.- Composición:****Cápsulas:**

Cada cápsula 250 mg Micofenolato mofetilo contiene:

Micofenolato mofetilo 250 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante FD&amp;C Azul N°2, gelatina, óxido de hierro Rojo, óxido de hierro Amarillo.

**Comprimidos:**

Cada 500 mg comprimido recubierto de Micofenolato mofetilo contiene:

Micofenolato mofetilo 500 mg

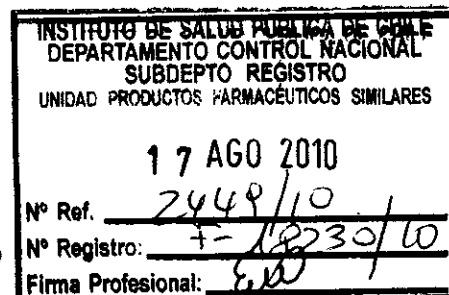
Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, titanio dióxido, macrogol, talco, Azul FD&amp;C N° 2 (Indigo carmin lacado), óxido de fierro negro, óxido de fierro rojo.

**3.- Categoría:**

Inmunosupresor.

**4.- Indicaciones:**

Prevención del rechazo en el trasplante de riñón, hígado o corazón. Micofenolato mofetilo, debe utilizarse en asociación con ciclosporina y corticosteroides.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 2 | Imed-416               | Versión : 1 |

##### 5.- Posología:

El modo de administración de Micofenolato mofetilo y la dosis dependen del tipo de trasplante, del órgano y de la edad y el tamaño del paciente. ~~En los~~ **Para la prevención del rechazo en** trasplantes de riñón, la dosis recomendada para los adultos es de 1,0 g dos veces al día, empezando en las 72 horas siguientes al trasplante. ~~En los niños con edades comprendidas entre 2 y 18 años, la dosis de Micofenolato mofetilo se calcula en función de la talla y el peso, en base a 600 mg/m<sup>2</sup> de superficie. En los~~ **Para la prevención del rechazo en** trasplantes de corazón, la dosis recomendada para los adultos es de 1,5 g dos veces al día, empezando en los cinco días siguientes al trasplante. ~~Para los~~ **la prevención del rechazo en** trasplantes de hígado en adultos, el micofenolato mofetilo debe administrarse mediante perfusión, durante los cuatro días que siguen al trasplante, tras lo cual el paciente pasará a recibir, vía oral, 1,5 g de Micofenolato mofetilo, dos veces al día tan pronto como pueda tolerarlo. Micofenolato mofetilo no está recomendado para niños que reciban un trasplante de corazón o hígado, ya que no hay información sobre sus efectos en este grupo de edad. Puede ser necesario ajustar la dosis en los pacientes con enfermedad renal o hepática.

##### 6.- Farmacología:

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

###### **Mecanismo de acción:**

El micofenolato de mofetilo es el éster 2 morfolinoetilico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), que inhibe, por tanto, la síntesis de novo de los nucleótidos de la guanosina, sin incorporación al ADN. El mecanismo por el cual el MPA inhibe la actividad enzimática de la IMPDH, parece estar relacionado con la habilidad del MPA para mimetizar estructuralmente al cofactor del dinucleótido de nicotinamida y adenina y la molécula catalítica de agua. Esto previene la oxidación del IMP a xantosa-5'-monofosfato, esta oxidación es un paso decisivo en la biosíntesis de novo del nucleótido de guanosina. El MPA tiene un efecto citostático más potente en los linfocitos que en otras células, porque la proliferación de los linfocitos T y B depende de forma crítica de la síntesis de novo de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías alternas.

##### 7.- Farmacocinética:

###### **Absorción:**

Tras su administración oral e intravenosa, el micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente, transformándose a continuación en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo administrado por vía oral, determinada a partir del área bajo la curva (ABC) del MPA, es del 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo intravenoso. En los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco o hepático, los valores medios del área bajo la

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 3 | Imed-416               | Versión : 1 |

curva (ABC) y C<sub>máx</sub> del MPA en el período inmediatamente posterior al trasplante (post-trasplante inmediato, < 40 días) fueron del orden del 30% y el 40%, respectivamente, más bajos que en el post-trasplante tardío (3-6 meses después del trasplante). Los alimentos no influyen en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato de mofetilo cuando se administra en dosis de 1.5 g dos veces al día a pacientes sometidos a trasplante renal. Sin embargo, en presencia de alimentos se produce una disminución del 40% en la C<sub>máx</sub> del MPA

**Distribución:**

Habitualmente se han observado aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de 6-12 horas de la administración, lo cual denota la existencia de recirculación enterohepática. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40%, lo que es indicativo de una interrupción de la recirculación enterohepática. En concentraciones clínicamente relevantes, la unión del MPA a la albúmina plasmática es del 97%. El volumen de distribución aparente (promedio) es de 4L/ kg.

**Metabolismo:**

El ácido micofenólico (MPA) se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa, para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), que carece de actividad farmacológica. En presencia de recirculación enterohepática, el MPAG se transforma in vivo en MPA libre.

**Eliminación:**

La cantidad del fármaco excretada en forma de MPA con la orina es insignificante (<1% de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato de mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada ha sido completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina, y un 6% en las heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de MPAG. Las concentraciones clínicas encontradas de MPA y MPAG no son removidas por hemodiálisis.

**8.- Información para su prescripción:**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Precauciones:**

**Precauciones generales:** Los pacientes que estén bajo tratamiento con Micofenolato mofetilo deben ser advertidos que durante este período las vacunas pueden ser menos efectivas, asimismo que debe evitarse el uso de vacunas con organismos vivos atenuados. La vacuna contra la influenza deberá ser evaluada. Debido a que Micofenolato mofetilo ha sido asociado a un incremento en la incidencia de eventos adversos del aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de úlceras gastrointestinales, hemorragia, y perforación, Micofenolato mofetilo debe ser administrado con precaución en pacientes con problemas activos del aparato digestivo. Como Micofenolato mofetilo es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), teóricamente debiera ser evitado en pacientes con deficiencia

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 4 | Imed-416               | Versión : 1 |

hereditaria de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (HGPRT), como en el caso del síndrome de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller. Se recomienda que Micofenolato mofetilo no se administre concomitantemente con azatioprina debido a que ambos fármacos tienen el potencial de causar supresión de médula ósea y su administración concomitante no ha sido estudiada.

Recuento sanguíneo completo se requiere semanalmente al inicio de la terapia (primer mes); posteriormente, dos veces al mes.

~~Los niños con más propensos a sufrir los efectos adversos, en ciertos casos puede ser necesario reducir las dosis.~~

La administración de dosis mayor de 1 g dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal crónica debe ser evitada. En los pacientes post-trasplantados no se recomienda ajustar la dosis cuando hay disminución en el funcionamiento del riñón trasplantado, pero los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados. No existen hasta el momento datos disponibles de pacientes con trasplante hepático o renal que presenten concomitantemente insuficiencia renal grave. En pacientes ancianos puede haber un incremento en el riesgo de eventos adversos comparado con individuos jóvenes.

Micofenolato de mofetilo se elimina en la leche materna

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

### **Contraindicaciones:**

Se han descrito reacciones alérgicas a Micofenolato mofetilo. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico

### **Embarazo.-**

Se han registrado efectos adversos en el desarrollo fetal (incluidas malformaciones) cuando se administró el fármaco a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis. Estas respuestas se produjeron con dosis menores que las asociadas con toxicidad para las madres y más bajas que la dosis clínica recomendada para los trasplantes de riñón, corazón o hígado. Por consiguiente, no debe prescribirse Micofenolato mofetilo a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios esperados sean mayores que el riesgo para el feto. Las mujeres con riesgo de embarazo deben tener una prueba de embarazo negativa en sangre o en orina. Se recomienda al médico no iniciar el tratamiento con Micofenolato mofetilo hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe aplicar un método anticonceptivo eficaz antes de iniciarse el tratamiento con Micofenolato mofetilo y a lo largo del mismo y también durante las 6 semanas siguientes a su terminación.

### **Lactancia.-**

Los estudios realizados en ratas han demostrado que el micofenolato de mofetilo se excreta con la leche. No se sabe si este fármaco pasa también a la leche humana. Por la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes por la acción del micofenolato de mofetilo, debe decidirse entre la suspensión de la lactancia materna o la aplicación del fármaco, considerando

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 5 | Imed-416               | Versión : 1 |

la importancia del medicamento para la madre.

### **Advertencias:**

Como ocurre en los tratamientos inmunosupresores con asociaciones medicamentosas, los pacientes que reciben Micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor corren un mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Los pacientes con un riesgo elevado de cáncer cutáneo, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV, utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un alto factor de protección. Pacientes que reciben Micofenolato mofetilo deberán ser instruidos para reportar inmediatamente cualquier evidencia de infección, sangrado o cualquier otra manifestación de supresión de la médula ósea. Una inmunosupresión excesiva puede aumentar también la vulnerabilidad a las infecciones, que pueden ser de graves hasta fatales.

### **Interacciones:**

Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio: la absorción del micofenolato de mofetilo disminuye tras su administración con antiácidos.

Colestiramina: disminuye en un 40% el ABC del MPA.

Antivirales: Micofenolato mofetilo aumenta la concentración plasmática de aciclovir y de ganciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato (MPAG)

Vacunas vivas: pacientes con la respuesta inmunitaria alterada no deben recibir vacunas vivas. La respuesta inmunológica a otras vacunas mediada por anticuerpos puede verse disminuida.

Azatioprina, corticosteroides, tacrolimus, ciclosporina: Aumentan el efecto inmunosupresor con riesgo aumentado de contraer infecciones o cáncer.

### **9.- Reacciones Adversas:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

Los efectos adversos mas frecuentemente comunicados han sido:

Trastornos gastrointestinales como diarrea, vómitos, dolor abdominal; úlcera gastrointestinal, sangramiento. Alteraciones hepáticas, ictericia, hepatitis, pancreatitis.

Edema, taquicardia, hiper o hipotensión, vasodilatación.

Tos, disnea. Insomnio, tremor, agitación, mareos, cefalea. Síntomas de influenza, infecciones virales, bacterianas o micóticas. Hiperglicemia. Insuficiencia renal.

Aumento del riesgo de neoplasias malignas, especialmente en la piel.

Desórdenes sanguíneos como anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia; disturbios de los electrolitos y los lípidos. Artralgia. Acné, rash alopecia.,

Datos de farmacovigilancia después de la comercialización: Eventos gastrointestinales: colitis (algunas veces causadas por citomegalovirus), pancreatitis, y casos aislados de atrofia de vellosidades intestinales. Desórdenes por inmunosupresión: infecciones graves que ponen en

|                                            |           |                        |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA DE DESARROLLO |             |
| Micofenolato Mofetilo                      |           |                        |             |
| Fecha: Noviembre 2009                      | Página: 6 | Imed-416               | Versión : 1 |

riesgo la vida como la meningitis y la endocarditis han sido reportadas ocasionalmente y hay evidencia de una alta frecuencia de ciertos tipos de infección como la tuberculosis y la infección atípica por micobacterias.

#### 10.- Información Toxicológica:

##### **Sobredosis:**

La experiencia con sobredosis de Micofenolato mofetilo en humanos es muy limitada. Los eventos recibidos de los reportes de sobredosis se han mantenido dentro del perfil de seguridad del fármaco. El MPA no puede extraerse mediante hemodiálisis. El MPA puede extraerse mediante un aumento de la eliminación del fármaco, utilizando secuestradores de los ácidos biliares, como la colestiramina.

#### 11.- Bibliografía:

- Physician's Desk Reference 61. 2007
- Merck Index .14<sup>th</sup> Edition. 2006
- European Medicines Agency (EMA)
- British National Formulary (BNF) N° 53 .2007

Rsd/11.09

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**