Suprimun

Micofenolato de mofetilo

Vía oral

iclos

COMPOSICIÓN
Suprimun 250: Cada cápsula contiene 250 mg de ***Micofenolato de mofetilo*** y los siguientes excipientes: Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Povidona K30, Almidón pregelatinizado, Dióxido de titanio y Gelatina.
Suprimun 500: Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de ***Micofenolato de mofetilo*** y los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina PH 200, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Povidona K30 y Opadry.

INDICACIONES
Suprimun, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes adultos, niños y adolescentes de 2 a 18 años, sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

POSOLOGÍA
El tratamiento con Suprimun debe ser iniciado y mantenido por médicos especialistas en trasplantes.

Uso en trasplante renal
Adultos
El inicio de la administración de Suprimun por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada es de 1 g administrado 2 veces al día (dosis diaria total 2 g).

Población pediátrica (entre 2 y 18 años)
La dosis recomendada de Suprimun es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Las cápsulas y comprimidos de Suprimun deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de **Suprimun** (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día **Suprimun** (dosis diaria total = 2 g). Debido a que los pacientes pediátricos sufren mayores reacciones adversas en comparación con los adultos, es necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; esto deberá tener cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Población pediátrica (niños menores a dos años)
Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población.

Uso en trasplante cardíaco
Adultos
El inicio de la administración de **Suprimun** por vía oral debe realizarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrada dos veces al día (3 g de dosis diaria total).

Población pediátrica
No se dispone de datos.

Uso en trasplante hepático
Adultos
Se debe administrar MMF intravenoso durante los cuatro días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de **Suprimun** por vía oral tan pronto como sea tolerado. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (3 g de dosis diaria total).

Población pediátrica
No se dispone de datos.

Uso en poblaciones especiales
La dosis recomendada de **Suprimun** en pacientes de edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Insuficiencia renal
En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 mL/min/1,73 m²), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del periodo inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Insuficiencia hepática grave
Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo
El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del ***Micofenolato de mofetilo***. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con **Suprimun**. No hay fundamentos para ajustar la dosis de ***Micofenolato de mofetilo*** tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

Forma de administración
Suprimun ES PARA USO POR VÍA ORAL. Los comprimidos recubiertos y las cápsulas deben tragarse enteros con un vaso de agua. Debido a que se han observado efectos teratogénicos de ***Micofenolato de mofetilo*** en ratas y conejos, no se debe triturar los comprimidos o abrir las cápsulas de **Suprimun**.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Neoplasias
Los pacientes que reciben **Suprimun** como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.
Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de protector solar con factor de protección alto.

Infecciones
Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo **Suprimun**, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis. Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores .Estas infecciones están a menudo relacionadas con una elevada carga de inmunosupresión total, y pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos con deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.
En los pacientes que reciben ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de ***Micofenolato de mofetilo*** por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo***, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.
Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de ***Micofenolato de mofetilo*** por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales. Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario
Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con **Suprimun** debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio **Suprimun**, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con **Suprimun** se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Se debe interrumpir o finalizar el tratamiento con **Suprimun** si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10^3/µL).
En pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual el ***Micofenolato de mofetilo*** induce AEP. La AEP se puede resolver mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con **Suprimun**. Cualquier cambio en el tratamiento con **Suprimun**, se debe llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto. Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con **Suprimun** que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.
Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con **Suprimun** las vacunas pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos.
Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico debe observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal
Se ha asociado el micofenolato mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. **Suprimun** se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.
El micofenolato mofetilo es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantinaguanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

Interacciones
Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, (por ejemplo colestiramina, antibióticos), debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de **Suprimun**.
La monitorización farmacoterapéutica del MPA puede ser coveniente cuando se cambia el tratamiento de combinación (ej. ciclosporina por tacrolimus o viceversa) o para asegurar una inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (ej. riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos)
No se recomienda administrar **Suprimun** al mismo tiempo que azatioprina, ya que no se ha estudiado su administración concomitante.
No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus.

Poblaciones especiales
Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes.

Efectos teratogénicos- Embarazo: Categoría D
Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45-49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto **Suprimun** está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo de trasplante. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas antes, durante y después del tratamiento con **Suprimun**. El médico debe asegurar que las mujeres y hombres que toman ***Micofenolato de mofetilo*** son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

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

Materiales educacionales
Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar una exposición fetal al micofenolato y para proporcionar una información adicional de seguridad importante, el titular de la autorización de comercialización

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una Cmáx aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 /mL/min/1,73 m²), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28-75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de ***Micofenolato de mofetilo*** en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto
En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC (0-12) del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de **Suprimun**.

Insuficiencia hepática
En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica
Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de ***Micofenolato de mofetilo*** administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de ***Micofenolato de mofetilo*** dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada
No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de ***Micofenolato de mofetilo*** en pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años).

Pacientes que toman anticonceptivos orales
La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con ***Micofenolato de mofetilo***.
En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente ***Micofenolato de mofetilo*** (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de ***Micofenolato de mofetilo*** sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
En modelos experimentales, el ***Micofenolato de mofetilo*** no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición sistémica (AUC o Cmáx) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o Cmáx) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/ día.
Dos estudios de genotoxicidad (ensayo in vitro de linfoma de ratón y ensayo in vivo del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el ***Micofenolato de mofetilo*** tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos in vitro para la detección de la mutación de genes.
El ***Micofenolato de mofetilo*** no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día.
La exposición sistémica a esta dosis representa de 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.
En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 m/kg/día (incluyendo anormalidades cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna.
La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.
Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con ***Micofenolato de mofetilo*** en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de ***Micofenolato de mofetilo*** parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes.
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. El principio activo madre puede ser detectado 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 µg/mL).

ESTUDIOS CLÍNICOS
La seguridad y eficacia del MMF en combinación con corticosteroides y ciclosporina, para la prevención del rechazo de órganos, fue estudiada en ensayos randomizados, doble-ciego, multicéntricos, en pacientes con trasplantes: renal (3 estudios), cardíaco (1 estudio) y hepático (1 estudio).

Trasplante renal
En los 3 estudios renales se compararon dos niveles de dosis orales de MMF (1 g bid y 1,5 g bid) con azatioprina (2 estudios) o placebo (1 estudio), cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticoides para prevenir episodios de rechazo agudo. Un estudio incluyó también el uso terapéutico de globulina antitimocito.
Desde el punto de vista de la eficacia primaria, llamó la atención la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentó rechazo al tratamiento dentro de los primeros 6 meses después del trasplante (confirmado por biopsia de prueba del rechazo agudo al tratamiento o por fallecimiento, pérdida del injerto o abandono temprano del estudio antes de efectuarse la biopsia). MMF, cuando se administró con la globulina antitimocito (1 estudio) y con ciclosporina y corticoides (los 3 estudios), se comparó con los siguientes regímenes terapéuticos:
1. Tratamiento con globulina antitimocito + azatioprina + ciclosporina + corticoides.
2. Azatioprina + ciclosporina + corticoides.
3. Ciclosporina + corticoides.

MMF en combinación con corticoides y ciclosporina redujo la incidencia de fallo del tratamiento dentro de los primeros 6 meses posteriores al trasplante (estadísticamente significativo 0,05).
En un estudio llevado adelante en EEUU en 499 pacientes de diferentes centros se analizaron los datos siguientes: la proporción de pacientes que tuvieron biopsia de prueba del rechazo agudo al tratamiento fue del 19,8 % en el grupo que recibió 2 g/día de MMF (n= 167), y de 17,5 % en el grupo que recibió 3 g/día de MMF (n= 166), comparado con el 38,0 % en los pacientes que recibieron azatioprina (n= 166). El total de fracasos al tratamiento fue del 31,1 % en ambos grupos, comparado con 47,6 % en el grupo de azatioprina. En el estudio realizado en Europa, Canadá y Australia en un total de 503 pacientes, se detectó un total de 50,0 % de fracasos en el grupo de azatioprina, contra 38,2% y 34,8 % en el grupo de 2 y 3 g/d de MMF respectivamente.
En estos grupos se confirmó el rechazo por biopsia en la mitad de los casos de tratamiento con MMF y en el 35,5 % de los pacientes que recibieron azatioprina.
En un estudio europeo sobre 491 pacientes se objetivó un 30,3 % de fracasos de tratamiento en el grupo de 2 g/d de MMF, contra 38,8 % en el grupo que recibió 3 g/d. En el grupo placebo se observó un 56,0 % de fracasos, el 46,4 % con confirmación biópsica del rechazo. En este estudio, la confirmación del rechazo por biopsia en los pacientes que recibieron MMF se realizó en el 17,0 % de los casos en el primer grupo y en el 13,8 % en el segundo. Los pacientes que abandonaron tempranamente el estudio fueron seguidos para verificar su muerte o pérdida del injerto, y los resultados de la incidencia de dichos factores se analizan separadamente. No se verificó si hubo rechazo agudo en los pacientes que discontinuaron tempranamente el estudio.
Hubo más pacientes que recibían MMF que discontinuaron el tratamiento (sin biopsia de prueba previa de rechazo, fallecimiento o pérdida de injerto) que los que lo discontinuaron en el grupo de control, con un índice más elevado en el grupo que recibía 3 g/día de MMF. Por lo tanto, los índices de rechazo agudo pueden ser menospreciados, especialmente en el grupo de 3 g/día.
Del análisis de los estudios en trasplantes renales, se puede concluir que no se determinó beneficio con MMF con respecto a la pérdida del injerto o al fallecimiento de los pacientes. Hubo más pacientes tratados con MMF 2 g/día y 3 g/día que abandonaron en mejores condiciones los estudios que pacientes de control en los 3 estudios.

Trasplante hepático
Un estudio doble ciego, randomizado, comparativo, de grupos paralelos, en pacientes que recibieron un trasplante primario hepático se llevó a cabo en 16 centros en EEUU, 2 en Canadá, 4 en Europa y 1 en Australia. El número total de pacientes enrolados fue de 565. Según el protocolo, los pacientes recibieron MMF 1 g bid intravenoso hasta 14 días, seguido de MMF 1,5 g bid por vía oral o azatioprina 1-2 mg/kg/día, vía oral, en combinación con ciclosporina y corticoides como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. La verdadera dosis media oral de azatioprina en el estudio fue de 1,5 mg/kg/día (rango de 0,3 a 3,8 mg/kg/día) inicial y 1,26 mg/kg/día (rango de 0,3 a 3,8 mg/kg/día) a 12 meses. Las dos observaciones principales fueron: 1) la proporción de pacientes que tuvieron en los primeros 6 meses post-trasplante, uno o más episodios de biopsia de prueba o rechazo al tratamiento, o muerte, o retrasplante y 2) la proporción de pacientes que tuvieron rechazo del injerto (muerte o retrasplante) durante los primeros 12 meses post-trasplante. Los pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fueron seguidos para verificar la aparición de rechazo del injerto o por muerte o retrasplante durante 1 año. Resultados: en combinación con corticoides y ciclosporina, el MMF disminuyó el índice de rechazo agudo a 6 meses y el índice de fallecidos o retrasplantados a 1 año fue similar al de azatioprina.

Trasplante cardíaco
Un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, comparativo, de grupos paralelos, en pacientes con trasplante cardíaco se llevó a cabo en 20 centros en los Estados Unidos, 1 en Canadá, 5 en Europa y 2 en Australia. El número total de pacientes enrolados fue de 650; 72 no recibieron nunca el fármaco en estudio y 578 sí lo recibieron. Los pacientes recibieron MMF 1,5 g/bid (n= 289) o azatioprina 1,5 a 3 mg/kg/día (n= 289), en combinación con ciclosporina y corticoides como tratamiento de mantenimiento inmunosupresor. Los dos puntos primarios de eficacia fueron: 1) la proporción de pacientes que después del trasplante tuvo al menos una prueba de biopsia endomiocárdica de rechazo con compromiso hemodinámico, o fueron retrasplantados o fallecieron dentro de los primeros 6 meses, y 2) la proporción de pacientes que fallecieron o fueron retrasplantados dentro de los primeros 12 meses después del trasplante. Los pacientes que prematuramente discontinuaron el tratamiento fueron seguidos para controlar la aparición de rechazo del injerto hasta 6 meses y 1 año o hasta su fallecimiento.
1. Rechazo: no se encontraron diferencias entre MMF y azatioprina con respecto a la prueba de rechazo con compromiso hemodinámico.
2. Sobrevida: MMF demostró al menos ser tan eficaz como AZA en prevenir la muerte o el retrasplante al año.

Rechazo a 6 meses/muerte o retransplante a 1 año

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA n=323	MMF n=327	AZA n=289	MMF n=289
Biopsia de prueba de rechazo con compromiso hemodinámico a 6 meses	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)
Muerte o retrasplante en 1 año	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)

* Existe compromiso hemodinámico si se encuentran los siguientes criterios: presión capilar pulmonar ≥ 20 mm o un aumento del 25 %; índice cardíaco < 2.0 L/min/m² o una disminución del 25 %; fracción de eyección ≤ 30 %; saturación de oxígeno en arteria pulmonar ≤ 60 % o una disminución del 25 %; presencia de nuevo galope en S3; fracción de acortamiento ≤ 20 % o una disminución del 25 % del requerimiento de medicación inotrópica para mantener las condiciones clínicas.

PRESENTACIONES
Estuches conteniendo 100 cápsulas de 250 mg.
Estuches conteniendo 50 comprimidos recubiertos de 500 mg.

Nota: Todo medicamento es potencialmente tóxico.
En caso de intoxicación llamar al C.I.A.T. – Tel.: 1722.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escríbanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de su país.

PRO245006-081019

Iclos Uruguay S.A.
Br. Artigas 3896
Montevideo-Uruguay
Tel: 2209 0909- Fax: 2209 8983
Registros Sanitarios en **Uruguay:** 39000/39001

iclos

proporcionará materiales educacionales a los profesionales sanitarios. Los materiales educacionales reforzarán las advertencias sobre la teratogenicidad de micofenolato, proporcionando asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y orientando sobre la necesidad de pruebas de embarazo.
El médico debe proporcionar la información completa para el paciente sobre el riesgo teratogénico y las medidas de prevención de embarazo a las mujeres en edad fértil y en su caso también a pacientes varones.

Precauciones adicionales
Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Aciclovir
Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administró con micofenolato mofetilo que cuando se administró aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que ***Micofenolato de mofetilo*** y aciclovir, o sus profármacos, ej. Valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs)
Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxido de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con ***Micofenolato de mofetilo***. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo*** que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo*** que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando ***Micofenolato de mofetilo*** se administra con hidróxido de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando ***Micofenolato de mofetilo*** se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Colestiramina
Tras la administración de una única dosis de 1,5 g de ***Micofenolato de mofetilo*** a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó una disminución del AUC del MPA de un 40 %. Se debe tener precaución cuando se administren de forma concomitante, debido a su potencial para reducir la eficacia de **Suprimun**.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática
Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de **Suprimun**.

Ciclosporina A
La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a ***Micofenolato de mofetilo***. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30 %. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50 % en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de ***Micofenolato de mofetilo***.
Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)
La administración concomitante de medicamentos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con CellCept.

Telmisartán
La administración concomitante de telmisartán y ***Micofenolato de mofetilo*** dio lugar a una reducción aproximadamente del 30 % de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9.
No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de transplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman ***Micofenolato de mofetilo*** con o sin telmisartan como medicación concomitante.

Isavuconazol
Se observó un aumento del AUC0-∞ del MPA en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Ganciclovir
Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del ***Micofenolato de mofetilo*** y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) dé lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario un ajuste de la dosis de **Suprimun**. Se debe considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con **Suprimun** y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales
La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de ***Micofenolato de mofetilo***.

Rifampicina
En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de ***Micofenolato de mofetilo*** y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18 % al 70 % (AUC 0-12 h). Se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de **Suprimun** en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer
La administración concomitante de ***Micofenolato de mofetilo*** con sevelamer disminuyó la Cmáx del MPA y el (AUC 0-12h) en un 30 % y 25 %, respectivamente, sin consecuencias clínicas (esto es, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar **Suprimun** al menos una hora antes o tres horas después de la toma de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. No hay datos disponibles de ***Micofenolato de mofetilo*** con otros quelantes de fosfato que no sea sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol
No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacino y metronidazol
En voluntarios sanos no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de ***Micofenolato de mofetilo*** con norfloxacina o con metronidazol por separado.
Sin embargo, norfloxacina y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30 % tras una única dosis de ***Micofenolato de mofetilo***.

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico
En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que los niveles predosis de MPA se reduce en torno a un 50 % en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de **Suprimun**.
No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus
En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con ***Micofenolato de mofetilo*** y tacrolimus, el AUC y la Cmáx del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de ***Micofenolato de mofetilo*** (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes sometidos a transplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por ***Micofenolato de mofetilo***.

Otras interacciones
La administración conjunta de probenecid y ***Micofenolato de mofetilo*** en monos eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos
Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Embarazo
Suprimun está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo.
Los pacientes (mujeres y hombres) en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesorados sobre la prevención y la planificación del embarazo.
Antes de comenzar el tratamiento con **Suprimun**, las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL; la segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo***. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.
Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;
- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a ***Micofenolato de mofetilo***, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al ***Micofenolato de mofetilo***.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a ***Micofenolato de mofetilo*** durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al ***Micofenolato de mofetilo***).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores.
Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:
- Anomalías del oído (p. ej. Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo;
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (p. ej. coloboma);
- Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida;
- Anomalías renales.

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:
- Microftalmía;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesis del septum pellucidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia
En ratas lactantes se ha demostrado que el ***Micofenolato de mofetilo*** se excreta en la leche. Se desconoce si esta sustancia se excreta en la leche humana. **Suprimun** está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ***Micofenolato de mofetilo*** en niños lactantes.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección.

Neoplasias malignas
Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen ***Micofenolato de mofetilo*** tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel. Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían ***Micofenolato de mofetilo*** (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con transplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con transplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con transplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas
Todos los pacientes transplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total. Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo*** (2 g o 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con transplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida micocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Población pediátrica
En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de 2 a 18 años, a los que se les administró 600 mg/m^2 de ***Micofenolato de mofetilo*** dos veces al día por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de ***Micofenolato de mofetilo*** dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben ***Micofenolato de mofetilo*** como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Otras reacciones adversas
En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con ***Micofenolato de mofetilo***, notificadas en ≥ 1/10 y en 1/100 a < 1/10 de los pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo*** en los ensayos clínicos controlados de pacientes sometidos a transplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con *Micofenolato de mofetilo* en ensayos clínicos renales, cardíacos y hepáticos cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticosteroides.
Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Nota: 501 (2 g diarios de ***Micofenolato de mofetilo***), 289 (3 g diarios de ***Micofenolato de mofetilo***) y 277 (2 g diarios de ***Micofenolato de mofetilo*** intravenoso/3 g diarios de ***Micofenolato de mofetilo*** oral) pacientes fueron tratados en ensayos en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.
Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización.
Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de ***Micofenolato de mofetilo***, son similares a las observadas en los ensayos controlados en transplante renal, cardíaco y hepático.
A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales
Hiperplasia gingival (≥ 1/100 a < 1/10), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) (≥ 1/100 a < 1/10), pancreatitis (≥ 1/100 a < 1/10) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Infecciones
Infecciones graves con riesgo para la vida incluyendo meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo ***Micofenolato de mofetilo***.
Se han notificado agranulocitosis (≥ 1/1000 a < 1/100) y neutropenia en algunos pacientes, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo***. Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo***, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo***.
En pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo*** se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con ***Micofenolato de mofetilo***.

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

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato mofetilo, principalmente en el primer trimestre.

Trastornos congénitos
Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos (frecuencia no conocida).

Trastornos del sistema inmune
Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con ***Micofenolato de mofetilo*** en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.
Se cree que una sobredosis de ***Micofenolato de mofetilo*** posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea. Si se desarrolla neutropenia, se debe interrumpir o reducir la dosis de **Suprimun**.
No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la re-circulación enterohepática del fármaco.

MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE

En estudios en ratas y conejos, el MMF mostró tener efectos teratogénicos. Los comprimidos de MMF no deben romperse o cortarse y 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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, código ATC L04AA06.

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

Farmacocinética

Absorción
Tras la administración oral, el ***Micofenolato de mofetilo*** se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de ***Micofenolato de mofetilo*** está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del ***Micofenolato de mofetilo*** por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del ***Micofenolato de mofetilo*** intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del ***Micofenolato de mofetilo*** administrado a dosis de 1,5 g, dos veces al día, a pacientes sometidos a transplante renal. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la Cmáx del MPA en presencia de alimentos. El ***Micofenolato de mofetilo*** no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución
Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

Biotransformación
El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). In vivo, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática.
También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del ***Micofenolato de mofetilo*** (diarrea, leucopenia).

Eliminación
La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de ***Micofenolato de mofetilo*** radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta en la orina en forma de MPAG.
El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 microgramo/mL), se eliminan pequeñas cantidades del mismo.
Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).
La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.