

MICOFENOLATO MOFETIL VARIFARMA Micofenolato Mofetil

COMPRIIMIDOS RECUBIERTOS: 250 mg por 100 comprimidos rec. y 500 mg por 50 comprimidos rec.

VENTA BAJO RECETA	INDUSTRIA ARGENTINA
Inmunosupresor; inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH)	

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de 250 mg de Micofenolato Mofetil Varifarma contiene:

Micofenolato Mofetil 250 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 115 mg; Croscarmelosa sódica 17 mg; Polivinilpirrolidona 12 mg; Estearato de magnesio 6 mg; Alcohol polivinílico 4,36 mg; Polietilenglicol 4000 2,21 mg; Dióxido de titanio 2,73 mg; Talco 1,60 mg.

Cada comprimido recubierto de 500 mg de Micofenolato Mofetil Varifarma contiene:

Micofenolato Mofetil 500 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 230 mg; Croscarmelosa sódica 34 mg; Polivinilpirrolidona 24 mg; Estearato de magnesio 12 mg; Alcohol polivinílico 8,72 mg; Polietilenglicol 4000 4,43 mg; Dióxido de titanio 5,45 mg; Talco 3,20 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Agente inmunosupresor; inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH)

INDICACIONES:

Micofenolato Mofetil Varifarma está indicado para la prevención de rechazo agudo de órganos en los pacientes sometidos a alotransplante renal y cardíaco. Debe emplearse en forma simultánea con ciclosporina y corticoides.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de Acción:

El Micofenolato mofetil (MMF) ha demostrado, en modelos experimentales animales, prolongar la sobrevida de trasplantes allogénicos (riñón, corazón, hígado, intestino, miembros, intestino delgado, islotes pancreáticos y médula ósea). También demostró que revierte el rechazo agudo en curso en modelos allográficos renales en perro y cardíaco en ratas inhibiendo asimismo la arteriopatía proliferativa en modelos experimentales de aorta y cardíaco en ratas y en modelos xenográficos cardíacos en monos. El micofenolato mofetil también demostró que inhibe las respuestas mediadas inmunológicamente en modelos animales e inhibe el desarrollo de tumores y prolonga la sobrevida en modelos de trasplante de tumor en ratas. Se absorbe rápidamente después de la administración oral y se hidroliza a la forma MPA (ácido micofenólico), el metabolito activo. El MPA es un inhibidor reversible, potente, selectivo y no competitivo de la inosino monofosfato de hidrogenasa (IMPDH) y por lo tanto inhibe el nuevo paso de síntesis del nucleótido guanosina sin incorporarse al ADN dado que los linfocitos B y T son fundamentalmente dependientes para su proliferación de la nueva síntesis de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar caminos de salvataje, el MPA tiene potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos. El MPA inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B a la estimulación mitogénica y aloespecífica. El agregado de guanosina o deoxiguanosina revierte el efecto citostático del MPA sobre los linfocitos B. El MPA previene la glicosilación de las proteínas del linfocito y monocito involucrados en la adhesión intercelular de las células endoteliales y puede inhibir el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación y rechazo de injertos. MICOFENOLATO MOFETIL VARIFARMA no inhibe los eventos tempranos de la activación de las células mononucleares de sangre periférica humana, tales como la producción de interleukina-2 (IL-1) e interleukina-2 (IL-2) pero si bloquea el acoplamiento de dichos eventos a la síntesis de ADN y la proliferación.

FARMACOCINETICA:

Después de la administración oral e intravenosa, el MMF tiene una rápida y completa absorción y metabolismo a MPA, el metabolito activo. El MPA es metabolizado a la forma fenólica glucurónida del MPA (MPAG) la cual es farmacológicamente inactiva. La droga madre puede ser detectada sistemáticamente durante la infusión intravenosa; sin embargo brevemente (alrededor de 5 minutos) después de la infusión, no se detecta, o después de la administración oral, la concentración del MMF está por debajo del límite de cuantificación (0.4 mcg/ml).

Absorción: En 12 voluntarios sanos, la biodisponiibilidad absoluta media de MMF oral comparado con el intravenoso (basado en el Área Bajo la Curva ABC del MPA) fue del 94%. El Abc de concentración plasma-tiempo para el MPA parece aumentar en forma dosis-proporcional en pacientes con trasplante renal que recibieron dosis de MMF hasta de 3 g/día. El alimento (grasas 27 g, 650 calorías) no tuvo efecto sobre el alcance de la absorción (ABC del MPA) del MMF cuando se administró a dosis de 1,5 g bid a pacientes transplantados renales. Sin embargo, el C_{max} del MPA disminuyó un 40 % en presencia de alimentos.

Distribución: el volumen aparente de distribución medio (+ - DS) del Mpa EN 12 voluntarios sanos es de aproximadamente 3.6 (+ - 1.5) y 4.0 (+ - 1,2) l/kg después de la administración oral e intravenosa respectivamente. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une en un 97% a la albúmina del plasma. El MPAG se une un 82% a la albúmina del plasma a rangos de concentraciones de MPAG que se observaron normalmente en pacientes renales transplantados; sin embargo , a concentraciones elevadas de MPAG (observadas en pacientes con función renal deteriorada o función de rechazo retardada), la unión del MPA puede ser reducida como resultado de competencia entre MPAG y MPA para la unión a la proteína. La razón de media en sangre, promedio en plasma de concentraciones radioactivas fue aproximadamente 0.6, indicando que el MPA y el MPAG no se distribuyen masivamente dentro de las fracciones celulares de la sangre.

Estudios *in vitro* para evaluar el efecto de otros agentes sobre la unión del MPA a la albúmina sérica humana (HSA) o las proteínas del plasma mostraron que el salicilato (a 25 mg/dl con HSA) y el MPAG (a > o = 460 mcg/ml) con proteínas del plasma aumentaron la fracción libre de MPA. A concentraciones superiores a las encontradas clínicamente, la ciclosporina, digoxina, naproxeno, prednisona, propanolol, tacrolimus, teofilina, tolbutamida y warfarina no aumentaron la fracción libre de MPAS .

El MPA a concentraciones tan altas como 100 mcg/ml tuvieron un pequeño efecto sobre la unión de la warfarina, digoxina o propanolol, pero disminuyeron la unión de la teofilina en un 53% a 45% y de la fenitoína de 90% a 87%.

Metabolismo: Después de dosis orales e intravenosas, el MMF sufre un completo metabolismo a MPA, el metabolito activo. El metabolismo a MPA sucede sistemáticamente después de la dosis oral. El MPA es metabolizado principalmente por la glucuronil transferasa a la forma fenólica glucurónica de MPA (MPAG) la cual no es activa farmacológicamente. *In vivo* el MPAG se convierte en MPA a través de la circulación entero hepática. Los siguientes metabolitos de la molécula 2-hidroxieltimorfolino también se recuperaron en la orina de sujetos voluntarios sanos

que recibieron dosis orales de MMF: N-(2-carboximetil)-morfolino, N -(2-hidroxietyl)-morfolino y el N-óxido de N-(2-hidroxietyl)-morfolino.

Picos secundarios de perfil de concentraciones de MPA en plasma se observaron habitualmente 6 a 12 horas después de la dosis. La coadministración de colestेरamina (4 g tid) producen aproximadamente un 40 % de reducción del ABC de MPA (en gran parte como consecuencia de las bajas concentraciones en la porción terminal) estas observaciones sugieren que la recirculación enterohepática contribuye a las concentraciones plasmáticas del MPA. Concentraciones plasmáticas aumentadas de los metabolitos de MMF (mpa 50 % aumento y MPAG alrededor de 3 a 6 veces) se observaron en pacientes con insuficiencia renal.

Excreción: Cantidades ínfimas de la droga se excretan como MPA en la orina (< 1% de la dosis). El MMF radiomarcado administrado oralmente, es recuperado totalmente, el 93% en orina y el 6% en heces. La mayoría de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta en orina como MPAG. A concentraciones clínicas habituales, el MPA y el MPAG no son removidos por hemodilálisis. Sin embargo, a elevadas oncentraciones plasmáticas de MPAG (> 100 mcg/ml), pequeñas cantidades de MPAG se remueven. Los secuestradores de ácidos biliares, tales como la colestерomina, reducen el ABC de MPA por interferencia de la circulación enterohepática de la droga (ver **"SOBREDOSIS"**). La vida media aparente (-/+ SD) y el clearance plasmático de MPA es de 17.9 (-/+ 6.5) horas y 193 (-/+ 48) ml/min después de la administración oral y de 16.6 (-/+ 5.8) horas y 177 (-/+ 31) ml/min después de la administración intravenosa respectivamente.

Farmacocinética en voluntarios sanos y en pacientes con transplante renal, cardíaco y hepático: En el período post-transplante temprano (< 40 días post-transplante), estos pacientes tuvieron ABC medio del MPA aproximadamente 32% a 40% más bajo comparado cn el período post-transplante tardío (3 a 6 meses post-transplante). En voluntarios sanos el ABC fue de 63.9 mcg.h/ml, en pacientes transplantados renales en fase temprana que recibieron 1.5 g bid el ABC fue de 38.4 mcg.h/ml, acercándose a los valores hallados en los voluntarios sanos en el período tardío con ABC de 65.3 mcg.h/ml. En los pacientes que se sometieron a transplante cardíaco, para el período temprano el ABC fue de 43.3 mcg.h/ml y el tardío de 54.1 mcg.h/ml. En aquellos pacientes con transplante hepático se observaron valores menores comparados con los valores hallados en voluntarios sanos, el ABC en período temprano fue de 29.2 mcg.h/ml y el tardío de 49.3 mcg.h/ml. Los valores medios del ABC del MPA después de la administración de 1 g bid intravenoso de MMF durante 2 horas en pacientes renales transplantados durante 5 días fue aproximadamente 24 % más elevado que aquellos observados después de la administración oral a dosis similares en la fase inmediata post-transplante. En pacientes con transplante hepático, la administración intravenosa de 1 g bid de MMF seguido de 1,5 g bid por vía oral, produjo valores medios de ABC del MPA similares a aquellos encontrados en pacientes con transplante renal que recibieron 1 g bid.

Dos tabletas de 500 mg mostraron ser equivalentes a 4 cápsulas de 250 mg.

Poblaciones Especiales: Los parámetros farmacocinéticos medios (+/- SD) del MPA después de la administración oral de MMP en dosis únicas a sujetos no transplantados con insuficiencia renal o hepática se detallan a continuación.
Insuficiencia renal: en un estudio de dosis única, se administró MMF en cápsulas o por infusión intravenosa durante 40 minutos. El ABC de MMF plasmático observado después de la dosis oral en voluntarios con insuficiencia renal severa (promedio de filtración glomerular GFR< 25 ml/min/1.73 m²) fue alrededor de 75% más elevado que el observado en voluntarios sanos (GFR > 80 ml/min/1.73 m²). Además el ABC plasmático del MPAG en dosis única fue de 3 a 6 veces más elevado en voluntarios con insuficiencia renal severa que en voluntarios con insuficiencia renal leve o sanos, de acuerdo con la conocida eliminación renal del MPAG. No hay datos disponibles sobre la seguridad de exposición prolongada de dichos niveles de MPAG. Los niveles de ABC plasmáticos del MPA observados después de una dosis única intravenosa (1 g) en voluntarios (n= 4) con insuficiencia renal severa (GFR < 25 ml / min/1.73 m²) fue de 62.4 mcg .H /ml. Dosis múltiples de MMF en pacientes con insuficiencia renal severa no han sido estudiadas.

En pacientes con rechazo tardío post-transplante renal, la media de ABC (0-12h) del MPA fue comparable a la observada en pacientes con transplante renal sin rechazo tardío. Existe la posibilidad de un aumento transitorio de la fracción libre y de la concentración del MPA plasmático en pacientes con rechazo tardío post-transplante . Sin embargo, no parece ser necesario ajustar la dosis en estos pacientes. La media de ABC (0-12h) plasmática del MPAG fue de 2 a 3 veces más elevada en pacientes con rechazo tardío post-transplante. Sin embargo, no parece ser necesario ajustar la dosis en estos pacientes. La media de ABC (0-12 h) plasmática del MPAG fue de 2 a 3 veces más elevada en pacientes con rechazo tardío post-transplante que sin él. En 8 pacientes sin función primaria del órgano después del transplante renal, las concentraciones plasmáticas del MPAG acumuladas fueron entre 6 y 8 veces mayores después de la administración de dosis múltiples durante 28 días.

Insuficiencia hepática: En un estudio de dosis única (1 g oral) en 18 voluntarios con cirrosis alcohólica y 6 voluntarios sanos, el proceso de glucuronidación hepático del MPA pareció relativamente no afectado por la enfermedad del parénquima hepático cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos entre ambos grupos de voluntarios. Sin embargo se debe notar que, por razones no explicadas, los voluntarios sanos de este estudio tuvieron un ABC un 50% más bajo comparados con los voluntarios sanos, además obtener voluntarios con cirrosis alcohólica es muy dificultoso.

Probablemente los efectos de la enfermedad hepática sobre este proceso dependan de alguna enfermedad en particular. Enfermedades hepáticas de otras etiologías, tales como la cirrosis primaria biliar, pueden mostrar un efecto diferente. En un estudio de dosis única intravenosa (1 g) en 6 voluntarios con insuficiencia hepática severa (prueba de aminopirina menos del 0.2% de la dosis) provocada por cirrosis alcohólica, el MMF fue rápidamente convertido en MPA. El ABC del MPA fue de 44.1 mcg.h/ml (+/- 15.5).

Pediatría: Hay disponible muy limitados datos farmacológicos de pacientes pediátricos transplantados renales. Los parámetros farmacocinéticos del MPA (valores promedio) después de dosis orales múltiples de MMF en pacientes pediátricos renales 21 días post-transplante, muestran que a iguales concentraciones administradas, (15 mg/kg/bid) la C_{max} . Y el ABC es mayor para el grupo etario de 12 a 18 años. Con una dosis de 23 mg/k/bid, el grupo de niños de 6 a 12 años (n = 5) presentó una C_{max} de 170 mcg/ml y ABC de 40 mcg.h/ml. En el grupo de 12 a 18 años (n = 6) los valores fueron algo menores, C_{max} de 11.5 mcg/ml y ABC de 31.1 mcg.h/ml.

Sexo: Los datos obtenidos de numerosos estudios fueron recolectados para analizar si se encontraron diferencias en la farmacocinética del MPA relacionadas con el sexo (los datos fueron referidos a la dosis de 1 g oral). La media para varones (+/- SD) del ABC (0 - 12 h) del MPA (n = 79) fue de 32.0 (-/+ 14.5) y para las mujeres (n = 41) fue de 36.5 (-/+ 18.8) mcg.h/ml, mientras que la media (+/- SD) del C_{max} del MPA fue de 9.96 (+/- 6.19) en los varones y de 10.6 (-/+ 5.64) mcg.h/ml en las mujeres. Estas diferencias no tienen significado clínico.

Uso geriátrico: La farmacocinética en ancianos no fue estudiada.

ESTUDIOS CLINICOS:

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).

Transplante 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 antitímocito. 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 transplante (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 antitímocito (1 estudio) y con ciclosporina y corticoides (los 3 estudios) se comparó con los siguientes regimenes terapéuticos :

- Tratamiento con globulina anti-tímocito + azatioprina + ciclosporina + corticosteroides;
- Azatioprina + ciclosporina + corticoides y
- Ciclosporina + corticoides

MMF en combinación con corticoides y ciclosporina redujo la incidencia de fallo del tratamiento dentro de los primeros 6 meses posteriores al transplante (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 de 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 38.32% 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 en el caso de 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 fracaso 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 biopsica 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 el fallecimiento de los pacientes. Hubo más pacientes tratados con MMF 2 g/día y 3 g/día que abandonaran en mejores condiciones los estudios que pacientes de control en los 3 estudios.

Transplante cardíaco: Un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, comparativo, de grupos paralelos, en pacientes transplantados cardíacos 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 la droga en estudio y 578 recibieron la droga en estudio. 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, tuvieron al menos una prueba de biopsia endomiocárdica de rechazo con compromiso hemodinámico, o fueron retransplantados o fallecieron, dentro de los primeros 6 meses, y 2) la proporción de pacientes que fallecieron o fueron retransplantados 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.

- Rechazo: no se encontró diferencias entre MMF y azatioprina con respecto a la prueba de rechazo con compromiso hemodinámico.
- Sobrevida: MMF demostró al menos ser tan eficaz como AZA en prevenir la muerte o el retransplante al año. (Ver la siguiente tabla)

Rechazo a 6 meses / Muerte o retransplante a 1 año

Todos los Pacientes		Pacientes Tratados	
AZA	MMF	AZA	MMF
n=323	n=327	n=289	n=289
Biopsia de prueba de rechazo con compromiso hemodinámico a 6 meses*			
121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)
Muerte o retransplante en 1 año			
49 (15.2%)	42 (12.8%)	33 (11.4%)	18 (6.2%)

* Compromiso hemodinámico existe si se encuentran los siguientes criterios: presión capilar pulmonar > ó = 20 mm o un aumento del 25%; índice cardíaco < 2.0 l/min. O una disminución del 25%; fracción de eyeción > ó = 30%; saturación de oxígeno en arteria pulmonar < ó = 60% o una disminución del 25%; presencia de nuevo galope en S3; fracción de acortamiento < ó = 205 o una disminución del 25% del requerimiento de medicación inotrópica para mantener las condiciones clínicas.

Transplante hepático: Un estudio, doble ciego, randomizado, comparativo, de grupos paralelos, en pacientes que recibieron un transplante 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 intravenosa 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-transplante, uno o más episodios de biopsia de prueba o rechazo al tratamiento o muerte o retransplante y 2) la proporción de pacientes que tuvieron rechazo del injerto (muerte o retransplante) durante los primeros 12 meses posttransplante. Los pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fueron seguidos para verificar la aparición de rechazo del injerto o por muerte o retransplante 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 retransplantados a 1 año fue similar al de azatioprina.

INDICACIONES Y USOS:

Transplantes renal, cardíaco y hepático: el MMF está indicado para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes transplantados con riñones , corazón o hígado allogénicos. El MMF puede usarse concomitantemente con ciclosporina y corticoides.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

Transplante renal: Se recomienda una dosis de 1 g administrada por vía oral o intravenosa (durante 2 horas) 2 veces al día (dosis diaria total 2 g) en pacientes con transplante renal.

Transplante cardíaco: Se recomienda una dosis de 1.5 g administrada por vía oral o intravenosa (durante no menos de 2 horas) 2 veces al día (dosis diaria total: 2 g).

Transplante hepático: Se recomienda una dosis de 1.5 g por vía oral 2 veces por día (dosis diaria total: 3 g) MMF cápsulas y comprimidos: la dosis inicial debe administrarse lo más pronto posible después del transplante renal, cardíaco o hepático. El alimento no altera el ABC del MPA, pero se observó una disminución del C_{max} del MPA en un 40%. Por lo tanto, se aconseja ingerir el MMF con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes transplantados renales estables, si es necesario, puede administrarse con las comidas.

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

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

AJUSTE DE DOSIS:

En pacientes con transplante renal, con insuficiencia renal severa crónica (GFR < 25 ml/min/1.73 m²), fuera del período inmediato post transplante, deben evitarse dosis de MMF superiores a 1 g dos veces por día. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con transplante renal que experimenten función de rechazo tardío post-quirúrgico.

No hay datos disponibles de parientes transplantados cardíacos y hepáticos con insuficiencia renal severa crónica. En estos casos, MMF podrá usarse si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Si aparece neutropenia (ANC < 1.3 x 10⁷/mcg/L), debe reducirse o suspenderse el tratamiento con MMF.

MANIPULACION Y TRANSPORTE:

El MMF mostró en estudios en ratas y conejos 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 sobre la piel o mucosas del polvo contenido en las cápsulas. 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.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, incluyendo el MMF, tienen un riesgo aumentado de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas, particularmente en la piel. El riesgo parece estar más relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico. La sobresupresión del sistema inmune también puede aumentar el riesgo de infección, incluyendo las infecciones oportunisticas, infecciones fatales y sepsis.

Al igual que los pacientes con riesgo aumentado de tener cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta debe limitarse con adecuada vestimenta protectora y el uso de pantallas solares. El MMF ha sido utilizado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: globulina antitímocito, ortolcone, ciclosporina y corticoides. La eficacia y seguridad del uso del MMF en combinación con otras drogas inmunosupresoras no ha sido estudiada. Se observó la aparición de enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0.4% a 1% de los pacientes tratados con MMF (2 o 3 g) junto a otras drogas inmunosupresoras en ensayos clínicos controlados en pacientes con transplante renal, hepático y cardíaco.

Efectos adversos sobre el desarrollo fetal (incluyendo malformaciones): Se observaron en ratas y conejos que recibieron MMF durante la organogénesis. Estos efectos aparecieron a dosis más bajas que las que produjeron toxicidad en las madres y a dosis inferiores a las recomendadas clínicamente en los trasplantes renales o cardíacos. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, como el MMF mostró producir efectos teratogénicos en los animales, pueden producir daño fetal humano. Por lo tanto no debe utilizarse en la mujer embarazada a menos que el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.

Mujeres potencialmente fértiles deben tener un test de embarazo sérico o en orina negativo, con una sensibilidad de al menos 50 mIU/ml, 1 semana antes de comenzar el tratamiento. Deben usarse métodos anticonceptivos efectivos antes de comenzar el tratamiento con MMF, durante el tratamiento y hasta 6 semanas después de finalizado el mismo, aunque haya una historia previa de infertilidad. Se aconseja el uso de 2 métodos fiables anticonceptivos a menos que haya abstinencia o la paciente haya sido histerectomizada. Si queda embarazada durante el tratamiento, el médico y el paciente deben evaluar la continuidad de dicho embarazo. En pacientes que recibieron 2 g o 3 g de MMF en estudios controlados en la prevención de rechazo al transplante renal, cardíaco o hepático, la aparición de infecciones fatales/sepsis sucedió en el 2% de los pacientes renales y cardíacos y en el 5% de los pacientes hepáticos. Neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 0.5 x 10⁷ / mcg/L) apareció en el 2% de los pacientes renales 2.8% de los cardíacos y 3.6% de los transplantados hepáticos, que recibieron 3 g día de MMF. En los pacientes que reciben MMF debe monitorizarse la posible aparición de neutropenia. Esta neutropenia puede deberse al MMF mismo, o a las medicaciones concomitantes, infecciones virales o combinación de dichas causas. Si aparece neutropenia (ANC < 0.5 x 10⁷ /mcg/L) debe reducirse o suspenderse la administración de MMF y controlar adecuadamente al paciente. La neutropenia se ha visto en el período entre los días 31 y 180 post-transplante en pacientes tratados para prevenir rechazo al transplante renal, cardíaco o hepático .

Los pacientes que reciben MMF deben estar instruidos para comunicar inmediatamente a su médico la aparición de cualquier evidencia de infección, contusión, sangrado o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

PRECAUCIONES:

Generales: Hemorragia gastrointestinal (que requiere internación) se observó en aproximadamente el 3% de los pacientes renales, en 1.7% cardíacos y 5.4% de los transplantados hepáticos que recibieron 3 g día de MMF. Es rara la presencia de perforación gastrointestinal. La mayoría de los pacientes que recibieron MMF también recibían otras drogas que se sabe pueden producir estas complicaciones. Micofenolato Mofetil Varifarma debe administrarse con precaución en pacientes con lesiones activas gastrointestinales, tales como úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Pacientes con insuficiencia renal crónica severa (GFR < 25 ml/min/1.73m²) que recibieron dosis única de MMF mostraron niveles de ABC relativos elevados en plasma de MPA y MPAG que sujetos con grados moderados de insuficiencia de exposición prolongada a esos niveles de MPAG. Deben evitarse dosis de MMF superiores a 1 g bid en pacientes con transplante renal y

deben ser monitorizados cuidadosamente.

No hay datos disponibles en pacientes transplantados cardíacos y hepáticos con insuficiencia renal severa crónica. Micofenolato Mofetil Varifarma podrá usarse en estos pacientes si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

En los tres estudios controlados de prevención de rechazo renal, hubieron 298 pacientes de los 1483 (20%) con reacción al injerto retardada. A pesar que los pacientes con reacción tardía al injerto tuvieron una mayor incidencia de ciertos efectos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperkalemia) que los pacientes sin esa reacción, dichos efectos fueron similares a las manifestaciones con azatioprina o placebo. No se necesita ajustar la dosis en estos pacientes, pero deben ser controlados cuidadosamente.

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

Asimismo, hubo una mayor incidencia de infecciones por herpes virus (H simples, H zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con MMF que con azatioprina. NO se aconseja la administración conjunta de MMF con azatioprina por el riesgo potencial de supresión de la médula ósea, y dicha asociación no fue estudiada clínicamente.

En vista de la reducción significativa del ABC del MMF por la colestiramina, se debe tomar precaución cuando se administre concomitantemente MMF con drogas que interfieran la recirculación enterohepática por el riesgo de reducir la eficacia del MMF. En teoría, dado que el MMF es un inhibidor de la inosino monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) no debería administrarse a pacientes con una rara deficiencia hereditaria de la hoxoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT), como en los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller. Durante el tratamiento con MMF, no debe utilizarse vacunas vivas atenuadas y los pacientes deben ser notificados que los efectos de dichas vacunaciones serán menos efectivos.

Información para pacientes: Los pacientes deben ser informados de la necesidad de efectuarse controles reiterados de laboratorio mientras están en tratamiento con MMF. También deben conocer las instrucciones completas de sus dosis e informados del riesgo aumentado de aparición de enfermedades linfoproliferativas y de otras enfermedades malignas. Las mujeres potencialmente fértiles deben ser instruidas de los riesgos potenciales si quedan embarazadas, y aconsejar el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MMF y hasta 6 semanas después de finalizado el mismo.

Test de Laboratorio: Recuento de sangre completa debe efectuarse semanalmente durante el primer mes, 2 veces por mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, luego una vez por mes durante el primer año.

Interacciones con otras drogas: Estudios de interacciones entre drogas y MMF han sido llevados a cabo con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, anticonceptivos orales y trimetoprima / sulfametoxasol. El MMF no debe administrarse junto con azatioprina.

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

Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio: La absorción del MMF administrado en dosis única (2 g) disminuyó cuando se lo administró a 10 pacientes con artritis reumatoidea que también tomaban antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio (10 ml qid). El C_{max} y el ABC (0-24h) del MPA fue de un 33% y 17% más bajo, respectivamente, que cuando el MMF se administró sólo en condiciones de ayuno. Se recomienda que no se administren juntos el MMF y los antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio, preferentemente con intervalo de 2 horas.

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

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

Ganciclovir: Después de la administración de dosis únicas a 12 pacientes transplantados renales estables, no se observó interacción farmacocinética entre MMF (1.5 g) y el ganciclovir intravenoso (5 mg/Kg). La media (+/- SD) ABC del ganciclovir y el C_{max} (n = 10) fue de 54.3 (+/- 19.0 mcg.h/ml) y 11.5 (+/- 1.8) mcg/ml, respectivamente, después de la coadministración de las dos drogas, comparada con 51.0 (+/- 17.0) mcg.h/ml y 10.6 (+/- 2.0) mcg/ml, respectivamente, después de la administración de ganciclovir sólo. La media (+/- SD) ABC y el C_{max} del MPA (n = 12) después de la coadministración fue de 80.9 (+/- 21.6) mcg.h/ml y 27.8 (+/- 13.9) mcg./ml, respectivamente, comparado a los valores de 80.3 (+/- 16.4) mcg.h/ml y 30.9 (+/- 11.2) mcg.h/ml , respectivamente, después de la administración de MMF sólo. En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de MPAG se incrementan, así como las de ganciclovir, las dos drogas pueden competir por la secreción tubular y esto puede provocar mayores aumentos en las concentraciones de ambas drogas. Cuando se coadministre MMF y ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal se debe monitorear cuidadosamente.

Anticonceptivos orales: Un estudio de coadministración de MMF 1 g bid con anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol (0.02 a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 a 0.10 mg) se llevó a cabo con 18 mujeres con psoriasis durante 3 ciclos menstruales consecutivos. El promedio de ABC (0-24 h) fue similar para el etinilestradiol y el 3-ceto desogestrel; sin embargo, la media ABC de levonorgestrel (0-24h) disminuyó significativamente alrededor del 15%. Hay una amplia variabilidad de los datos entre pacientes (% CV en el rango de 60% a 70%), especialmente en el etinilestradiol. Los niveles promedio en el suero de LH, FSH y progesterona no se afectaron en forma significativa. EL MMF no ejerce ninguna acción sobre la actividad supresora de la ovulación de los anticonceptivos estudiados. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución los anticonceptivos cuando se da MMF y podrán considerarse otros métodos adicionales.

Trimetropina / sulfametoxazol: Después de la administración de dosis únicas de MMF (1.5 g) a 12 voluntarios varones sanos en el día 8 a 10 de curso de tratamiento con trimetropina 160 g / sulfametoxazol 800 mg administrada bid, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA. La media (+/- SD) ABC y Cmax del MPA después de la administración concomitante fue de 75.2 (+/- 19.8 mcg.h/ml) y 34.0 (+/- 10.7) mcg/ml, respectivamente, después de la administración de MMF sólo .

Otras interacciones: Los valores estudiados del clearance renal del MPAG indican que la eliminación ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. Consecuentemente con estos datos, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor

de la secreción tubular, con MMF en monos resultó en un aumento en plasma de 3 veces el ABC del MPAG y de 2 veces del MPA. Por consiguiente, otras drogas que se conoce que experimenten secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y aumentar las concentraciones plasmáticas del MPAG y/o de las otras drogas administradas. Las drogas que alteren la flora gastrointestinal pueden interactuar con Micofenolato Mofetil Varifarma por interrupción de la recirculación enterohepática. La interferencia de la hidrólisis del MPAG puede llevar a una disminución del MPA disponible para absorberse.

Vacunas vivas: Durante el tratamiento con MMF, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes advertidos que esas vacunas pueden dar un resultado pobre o negativo. **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** En un estudio carciogenético de 104 semanas en ratones, el MMF a dosis diarias de hasta 180 mg/Kg no fue tumorigénico. La dosis más alta testada fue 0.5 veces la dosis clínica recomendada (3 g 7 día) en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas de acuerdo al área de superficie corporal (BSA). En un estudio carcinogenético de 104 semanas en ratas, el MMF en dosis orales diarias de hasta 15 mg/Kg no fue tumorigénico. La dosis más alta fue de 0.08 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco corregidas según BSA. Aunque esas dosis en animales fueron más bajas que las administradas a los pacientes, eran las dosis máximas para esas especies, y se consideran adecuadas para evaluar el potencial de riesgo en humanos.

El potencial genotóxico del MMF se determinó en 5 ensayos. Fue genotóxico en el ensayo en ratón de kinasa linfoma / timidina y en el ensayo micronúcleo *in vivo* en ratón. No fue genotóxico en el ensayo de mutación bacteriana, en el de conversión mitótica del gen de levadura o en el de aberración cromátida celular en ovarios de hamsters chinos. El MMF no tuvo efecto en ratas machos a dosis orales hasta de 20 mg/Kg/día. Esta dosis representa 0.1 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante renal y 0.07 veces la recomendada en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según IMC. En un estudio en ratas hembras sobre la reproducción y la fertilidad, dosis orales de 4.5 mg/Kg/día produjeron malformaciones (principalmente en la cabeza y en los ojos) en las crías de la primera generación con ausencia de toxicidad materna. Esta dosis fue 0.02 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según IMC. No hubo alteraciones de los parámetros sobre la fertilidad y la reproducción tanto en las madres como en las crías de la siguiente generación.

Embarazo: Droga categoría C. En estudios en ratas y conejos, aparecieron malformaciones fetales en ratas a dosis de 6 mg/Kg/día y en conejos a 90 mg/Kg/día, con ausencia de toxicidad materna. Estos niveles son equivalentes a 0.03 0.92 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco según IMC. En un estudio de fertilidad y reproducción en ratas hembras, dosis orales de 4.5 mg/kg/día produjeron malformaciones (principalmente en la cabeza y en los ojos) en las crías de la primera generación con ausencia de toxicidad materna. Esta dosis fue de 0.02 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según IMC.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El MMF no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo posible sobre el feto. Se aconseja una efectiva anticoncepción antes de la administración de MMF, durante el tratamiento y hasta 6 semanas posteriores a la finalización del mismo.

Lactancia: Estudios en ratas tratadas con MMF mostraron que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna. No se conoce si esta droga se excreta por la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan por esta vía, y el riesgo de reacciones serias adversas que puedan producirse en los lactantes, es conveniente suprimir la lactancia o el tratamiento con el MMF. **Pacientes pediátricos:** No se estableció la seguridad y la eficacia del MMF en pacientes pediátricos. Hay información muy limitada sobre la farmacocinética del MMF en niños.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con MMF no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años de edad o más, como para determinar si ellos responden diferente que los sujetos jóvenes. Otro estudio clínico determinó que no hay diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes. En general, se debe seleccionar la dosis en pacientes ancianos, ya que es más frecuente la presencia de algún grado de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y el uso concomitante de otras drogas. Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo mayor de padecer los efectos adversos del MMF que los pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinarias: No se han realizado estudios específicos. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas informadas indican que es improbable un efecto a este nivel.

REACCIONES ADVERSAS:

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración del MMF incluyen diarrea, leucopenia, sepsis, vómitos y hay evidencia de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones.

La incidencia de efectos adversos al MMF se determinó en ensayos randomizados, doble-ciego, en la prevención de rechazo al trasplante renal (2 activos, 1 placebo), cardíaco (1 ensayo activo) y hepático (1 ensayo activo).

Pacientes ancianos, particularmente aquellos que reciben MMF como parte de un tratamiento combinado inmunosupresivo, pueden tener un riesgo incrementado de ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva tisular por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, comparado con individuos jóvenes. La información de seguridad se sintetiza en las siguientes tablas para todos los estudios activos en pacientes con trasplantes renales (2 estudios), cardíaco (1 estudio) y hepáticos (1 estudio). Aproximadamente el 53% de los pacientes renales, el 65% de los cardíacos y el 48% de los hepáticos fueron tratados por más de un año. Los efectos adversos informados en > ó = 10% de los pacientes en los grupos de tratamiento con MMF se describen a continuación.

Efectos adversos en estudios controlados en la prevención del rechazo al trasplante renal, cardíaco y hepático (informados en > ó = 10 % de los pacientes del grupo tratado con MMF)				

	RENALES		CARDÍACOS	HEPÁTICOS
	MMF 2 g / día	MMF 3 g / día	MMF 3 g / día	MMF 3 g / día
	N = 336	N = 330	N = 289	N = 277
	%	%	%	%
Dolor	33.0	31.2	75.8	74.0
Dolor Abdominal	24.7	27.6	33.9	62.5
Fiebre	21.4	23.3	47.4	52.3
Cefalea	21.1	16.1	54.3	53.8
Infección	18.2	20.9	25.6	27.1
Sepsis	17.6	19.7	18.7	27.4
Astenia	13.7	16.1	43.3	35.4
Dolor torácico	13.4	13.3	26.3	15.9
Dolor de espalda	11.6	12.1	34.6	46.6

SANGRE				
Anemia	25.6	25.8	42.9	43.0
Leucopenia	23.2	34.5	30.4	45.8
Trombocitopenia	10.1	8.2	23.5	38.3
Anemia Hipocrómica	7.4	11.5	24.6	13.7
Leucocitosis	7.1	10.9	40.5	22.4
UROGENITAL				
Infección del tracto urinario	37.2	37.0	13.1	18.1
CARDIOVASCULAR				
Hipertensión	32.4	28.2	77.5	62.1
DIGESTIVO				
Diarrea	31.0	36.1	45.3	51.3
Constipación	22.9	18.5	41.2	37.9
Náuseas	19.9	23.6	54.0	54.5
Dispepsia	17.6	13.6	18.7	22.4
Vómitos	12.5	13.6	33.9	32.9
SISTEMA NERVIOSO				
Temblor	11.0	11.8	24.2	33.9
Insomnio	8.9	11.8	40.8	52.3
Mareos	5.7	11.2	28.7	16.2

El estudio placebo-control de trasplante renal mostró pocos efectos adversos que se presentaron en el 10% de los pacientes. Además, en aquellos que los tuvieron, no sólo eran cualitativamente similares a los estudios en trasplantes renales controlados con azatioprina, sino que se presentaron con una incidencia menor, especialmente infecciones, leucopenia, hipertensión, diarrea e infección respiratoria. Sin embargo, los siguientes efectos adversos se informaron en el estudio placebo-controlado en pacientes renales que no fueron informados en los estudios controlados con azatioprina en trasplantes renales, con una incidencia del 10%: trastornos del tracto urinario bronquitis, y neumonía.

De todos los datos ya expuestos, se demuestra que en los 3 estudios controlados para la prevención del rechazo en trasplantes renales, los pacientes que recibieron dosis de 2 g/día de micofenolato mofetilo tuvieron un perfil de seguridad mayor que los que recibían 3 g/día. Asimismo, todos los tipos de efectos adversos observados en los estudios controlados multicéntricos en trasplantes renales, cardíaco y hepático, son cualitativamente similares excepto aquellos específicos por el órgano transplantado involucrado .

La sepsis que generalmente era una viremia por citomegalovirus (CMV), fue ligeramente más frecuente en los pacientes con trasplante renal tratados con MMF comparado con los tratados con azatioprina. La incidencia de sepsis fue comparable en los pacientes cardíacos y hepáticos tratados con MMF y azatioprina .

En el sistema digestivo, la diarrea aumentó en los pacientes transplantados renales y cardíacos tratados con MMF comparados a los pacientes tratados con azatioprina, pero su incidencia fue similar en los transplantados hepáticos.

La incidencia de enfermedades malignas entre los 1483 pacientes tratados en los estudios controlados para la prevención del rechazo que fueron seguidos por > ó = 1 año fue similar a la incidencia informada en la literatura en los pacientes con trasplantes renales. Se presentaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0.4% a 1% de los pacientes que recibieron MMF (2 g o 3 g/día) con otros agentes inmunosupresores en los estudios controlados en pacientes con trasplante renales, cardíaco y hepático seguidos al menos por 1 año. Carcinomas, no melanomas, hubo en el 1.6% a 4.2% de los pacientes y otros tipos de enfermedades malignas en el 0.7% a 2.1% de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes renales y cardíacos transplantados no mostraron una incidencia de cambios inesperados comparados con los datos de 1 año.

Neutropenia severa (ANC < 0.5 x 10³/ul) se presentó sobre en el 20% de los pacientes renales transplantados, hasta el 2.8% de los transplantados cardíacos y hasta el 3.6% de los hepáticos que recibieron MMF 3 g/día.

La siguiente tabla muestra la incidencia de infecciones oportunisticas que se desarrollaron en los pacientes transplantados renales, cardíacos y hepáticos en los ensayos controlados con azatioprina:

Infecciones virales y micóticas en estudios controlados en la prevención del rechazo al trasplante renal, cardíaco y hepático.				

	ESTUDIOS RENALES		ESTUDIOS CARDIACOS	ESTUDIOS HEPATICOS
	MMF 2 g / día	MMF 3 g / día	MMF 3 g / día	MMF 3 g / día
	N = 336	N = 330	N = 289	N = 277
	%	%	%	%
Herpes simples	16.7	20.0	20.8	10.1
Citomegalovirus				
Viremia/síndrome	13.4	12.4	12.1	14.1
Enfermedad invasiva tisular	8.3	11.5	11.4	5.8
Herpes zoster	6.0	7.6	10.7	4.3
Enfermedad cutánea	6.0	7.3	10.0	4.3
Cándida	17.0	17.3	18.7	22.4
Mucocutánea	15.5	16.4	18.0	18.4

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

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

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

En los transplantados cardíacos, la incidencia total de infecciones oportunisticas fue aproximadamente un 10% más elevada en los tratados con MMF que con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un aumento de la mortalidad debida a sepsis o infección. Otros efectos secundarios menos frecuentes incluyen distensión abdominal, dolor pélvico y

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

SOBREDOSIS:

No se ha reportado información de sobredosis de MMF en humanos. La dosis máxima administrada a pacientes con trasplante renal en los ensayos clínicos, fue de 4 g/día. En unos pocos pacientes transplantados cardíacos y hepáticos, la dosis máxima utilizada fue de 4 g/día ó 5 g/día. A esas dosis, se observó un aumento promedio, comparado con la dosis de 3 g/día, de la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y ocasionalmente, anomalidades hematológicas, principalmente neutropenia, siendo necesario reducir o discontinuar la medicación.

En los estudios de toxicidad aguda, no se produjeron muertes en ratones adultos con dosis hasta 4000 mg/Kg o en monos adultos con dosis hasta 1000 mg/Kg; éstas fueron las dosis máximas testeadas en animales con MMF en estas especies. Estas dosis representan 11 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante renal, y aproximadamente 7 veces la dosis recomendada clínicamente en pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según BSA. En ratas adultas, las muertes se produjeron después de dosis únicas de 500 mg/kg de MMF: Estas dosis representan aproximadamente unas 3 veces la dosis recomendada clínica para pacientes con trasplante cardíaco, corregidas según BSA.

Normalmente, ni el MPA ni el MPAG son removidos por hemodíálisis. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (>100 mcg/ml), pequeñas cantidades de MPAG son removidas. Para incrementar la excreción de la droga, el MPA puede ser removido por secuestrantes biliares, como la colesteramina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

* CENTRO DE REFERENCIA TOXICOLÓGICA - CENTRO DE INTOXICACIONES:

(011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

* HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4801-5555

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos de 250 mg.

Envases conteniendo 50 comprimidos recubiertos de 500 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.890

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica



VARIFARMA