

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Lamucon  
MICOFENOLATO MOFETILO  
Cápsulas 250 mg  
Comprimidos recubiertos 500 mg

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

*Lamucon cápsulas 250 mg*

*Lamucon comprimidos recubiertos 500 mg*

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes vea la sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

Comprimidos recubiertos.

### 4. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

#### 4.2 Posología y método de administración

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

#### Posología

#### Uso en trasplante renal

##### Adultos

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

##### Población pediátrica entre 2 y 18 años de edad.

Micofenolato mofetilo 250 mg cápsulas

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

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

Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos

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

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

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

#### Población pediátrica (<2 años)

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

#### **Uso en trasplante cardíaco**

##### Adultos

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

##### Población pediátrica

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

#### **Uso en trasplante hepático**

##### Adultos

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

##### Población pediátrica

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

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### Ancianos

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

##### Insuficiencia renal

En pacientes con trasplante renal y un deterioro renal crónico severo (velocidad de filtración

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

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

#### Insuficiencia hepática severa

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

#### Tratamiento durante episodios de rechazo

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

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

### **Método de administración**

Administración oral

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

Micofenolato mofetilo 250 mg cápsulas

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

Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

#### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**

##### Neoplasias

Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras que incluyen combinaciones de medicamentos con micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras malignidades, especialmente de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece guardar relación con la intensidad y duración de la inmunosupresión en vez del uso de algún agente específico. Como recomendación general para minimizar el riesgo de cáncer en la piel, se debe limitar la exposición a la luz del sol y luz UV, vistiendo ropa protectora y usando un bloqueador solar con factor de protección elevado.

##### Infecciones

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

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

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

##### Sistema circulatorio e inmunológico

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

10<sup>3</sup>/μl), podría ser adecuado interrumpir o discontinuar micofenolato mofetilo.

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

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

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

#### Gastrointestinal

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

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

#### Interacciones

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

La monitorización del fármaco terapéutico de MPA puede ser apropiada cuando se cambia la terapia de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar la inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos, adición o eliminación de medicamentos que interactúan).

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

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

#### Poblaciones especiales

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

#### Efectos teratogénicos

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

#### Contracepción (ver sección 4.6)

Debido a la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se usa micofenolato mofetilo en el embarazo, se deben tomar todos los esfuerzos para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben usar al menos una forma de anticoncepción confiable (ver sección 4.3) antes de comenzar el tratamiento con micofenolato mofetilo, durante el tratamiento y durante seis semanas después de suspender el tratamiento; a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se prefieren dos formas complementarias de anticoncepción simultáneamente para minimizar el potencial de falla anticonceptiva y embarazo no deseado.

Para consejos sobre anticoncepción para hombres, ver la sección 4.6.

#### Materiales educativos

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

#### Precauciones adicionales

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Aciclovir

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de aciclovir al administrar micofenolato mofetilo con aciclovir en comparación con la administración de aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética de MPAG (el glucurónido fenólico de MPA) (MPAG aumentado en un 8%)

fueron mínimos y no se consideran de relevancia clínica. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG están aumentadas en presencia de daño renal, al igual que las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus prodrogas, como valaciclovir, compitan por la secreción tubular y pueda ocurrir un incremento adicional en las concentraciones de ambas sustancias.

#### Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (PPIs)

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

#### Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos)

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

#### Colestiramina

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

#### Ciclosporina A

La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no es afectada por micofenolato mofetilo. Por el contrario, si se detiene el tratamiento con ciclosporina concomitante, se debe esperar un aumento cercano al 30% en el AUC de MPA.

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

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

Antibióticos que eliminan las bacterias que producen  $\beta$ -glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, aminoglucósido, cefalosporina, fluoroquinolona, y clases de antibióticos con penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica a MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

#### Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico

Se han informado reducciones en las concentraciones pre dosis (mínimas) de MPA en un

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

#### Norfloxacino y metronidazol

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

#### Trimetoprim/sulfametoxazol

No se observó efecto sobre la biodisponibilidad de MPA.

Medicamentos que afectan 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 micofenolato mofetilo.

#### Isavuconazol

Se observó un aumento de  $AUC_{0-\infty}$  en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

#### Telmisartán

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

#### Ganciclovir

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

#### Anticonceptivos orales

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

### Rifampicina

En pacientes que no toman además ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato mofetilo y rifampicina llevó a una reducción en la exposición a MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) del 18% al 70%. Se recomienda monitorear los niveles de exposición a MPA y ajustar las dosis de micofenolato mofetilo según corresponda para mantener la eficacia clínica con la administración simultánea de rifampicina.

### Sevelamer

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

### Tacrolimus

En pacientes con trasplante hepático iniciados con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el AUC y  $C_{max}$  de MPA, el metabolito activo de micofenolato mofetilo, no fueron afectados significativamente por la coadministración de tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento aproximadamente del 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1.5 g 2 veces al día) a pacientes con trasplante hepático que tomaron tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció ser alterada por micofenolato mofetilo (ver también sección 4.4).

### Vacunas vivas

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

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo han sido realizados en adultos.

### Potenciales interacciones

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

## **4.6 Embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Debe evitarse el embarazo mientras toma micofenolato.

Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben usar al menos una forma de anticoncepción confiable (ver sección 4.3) antes de comenzar la terapia con micofenolato mofetil, durante la terapia y durante seis semanas después de suspender la terapia, a menos que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se prefieren dos formas

complementarias de anticoncepción simultáneamente.

### Embarazo

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

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con micofenolato de mofetilo, las mujeres en edad fértil deben tener dos pruebas negativas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI / ml para excluir la exposición involuntaria del embrión al micofenolato. Se recomienda que la segunda prueba se realice entre 8 y 10 días después de la primera prueba. Para trasplantes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas con 8-10 días de diferencia antes del inicio del tratamiento (debido al momento de la disponibilidad del órgano de trasplante), se debe realizar una prueba de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y se debe realizar otra prueba 8 -10 días después.

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

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

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

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

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

- Anormalidades del oído (por ejemplo, oído externo anormalmente formado o ausente), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Enfermedad cardíaca congénita, como defecto auricular y ventricular septal.
- Malformaciones faciales tales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia e hipertelorismo de las órbitas.

- Anormalidades de los ojos (por ejemplo: coloboma).
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo: polidactilia, sindactilia)
- Malformaciones traqueo-esofágicas (por ejemplo: atresia esofágica).
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida
- Anormalidades renales

Adicionalmente, ha habido reportes aislados de las siguientes malformaciones:

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

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

#### Lactancia

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

#### Hombres

La evidencia clínica limitada no indica un aumento en el riesgo de malformaciones o abortos espontáneos luego de la exposición paterna al micofenolato mofetilo. MPA es un potente teratógeno. No se sabe si MPA está presente en el semen.

Los cálculos basados en datos de animales muestran que la cantidad máxima de AMP que potencialmente podría transferirse a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. Se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico en estudios con animales en concentraciones que exceden las exposiciones terapéuticas en humanos por pequeños márgenes, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por lo tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda que los pacientes varones sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después del cese de micofenolato mofetilo.

Los pacientes varones con potencial reproductivo deben conocer y analizar los posibles riesgos de engendrar un hijo con un profesional de la salud calificado.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

Micofenolato de mofetilo tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El micofenolato de mofetilo puede causar somnolencia, confusión, mareos, temblores o hipotensión, por lo que se recomienda a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas.

### **4.8 Efectos indeseables**

Resumen del perfil de seguridad

Un total estimado de 1557 pacientes recibieron micofenolato de mofetilo durante cinco ensayos clínicos para la prevención del rechazo agudo de órganos. De estos, 991 se

incluyeron en los tres estudios renales, 277 se incluyeron en un estudio hepático y 289 se incluyeron en un estudio cardíaco.

La azatioprina fue el comparador utilizado en los estudios hepáticos y cardíacos y en dos de los estudios renales, mientras que el otro estudio renal se controló con placebo.

Los pacientes de todos los brazos del estudio también recibieron ciclosporina y corticosteroides. Los tipos de reacciones adversas notificadas durante la poscomercialización con micofenolato de mofetilo son similares a las observadas en los estudios controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático.

La diarrea, la leucopenia, la sepsis y los vómitos se encuentran entre las reacciones adversas más frecuentes y / o graves asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides. También hay indicios de una mayor frecuencia de ciertos tipos de infecciones (ver sección 4.4).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se enumeran en la Tabla 1, por sistema de clasificación de órganos (SOC) de MedDRA junto con sus frecuencias. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ ), frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ ), raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ) y muy raras ( $< 1 / 10.000$ ). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de ciertas reacciones adversas a las distintas indicaciones de trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco.

<b>Reacciones Adversas (MedDRA)</b> <b>Sistema órgano clase</b>	<b>Trasplante renal (n = 991)</b>	<b>Trasplante hepático (n = 277)</b>	<b>Trasplante Cardíaco (n = 289)</b>
	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones bacteriales	Muy comunes	Muy común	Muy común
Infecciones por hongos	Común	Muy común	Muy común
Infecciones por protozoos	No común	No común	No común
Infecciones virales	Muy común	Muy común	Muy común
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>			
Neoplasia benigna de piel.	Común	Común	Común
Linfoma	No común	No común	No común
Trastorno linfoproliferativo	No común	No común	No común
Neoplasma	Común	Común	Común
Cáncer de piel	Común	No común	Común
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático.</b>			
Anemia	Muy común	Muy común	Muy común
Aplasia de glóbulos rojos puros	No común	No común	No común
Insuficiencia de la médula ósea	No común	No común	No común
Equimosis	Común	Común	Muy común
Leucocitosis	Común	Muy común	Muy común
Leucopenia	Muy común	Muy común	Muy común
Pancitopenia	Común	Común	No común
Pseudolinfoma	No común	No común	Común
Trombocitopenia	Común	Muy común	Muy común

<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición.</b>			
Acidosis	Común	Común	Muy común
Hipercolesterolemia	Muy común	Común	Muy común
Hiperglicemia	Común	Muy común	Muy común
Hiperpotasemia	Común	Muy común	Muy común
Hiperlipidemia	Común	Común	Muy común
Hipocalcemia	Común	Muy común	Común
Hipopotasemia	Común	Muy común	Muy común
Hipomagnesemia	Común	Muy común	Muy común
Hipofosfatemia	Muy común	Muy común	Común
Hiperuricemia	Común	Común	Muy común
Gota	Común	Común	Muy común
Pérdida de peso	Común	Común	Común
<b>Trastornos Siquiátricos</b>			
Confusión	Común	Muy común	Muy común
Depresión	Común	Muy común	Muy común
Insomnio	Común	Muy común	Muy común
Agitación	No común	Común	Muy común
Ansiedad	Común	Muy común	Muy común
Pensamiento anormal	No común	Común	Común
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo	Común	Muy común	Muy común
Dolor de cabeza	Muy común	Muy común	Muy común
Hipertonia	Común	Común	Muy común
Parestesia	Común	Muy común	Muy común
Somnolencia	Común	Común	Muy común
Temblores	Común	Muy común	Muy común
Convulsión	Común	Común	Común

Disgeusia	No común	No común	Común
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Taquicardia	Común	Muy común	Muy común
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy común	Muy común	Muy común
Hipotensión	Común	Muy común	Muy común
Linfocele	No común	No común	No común
Trombosis venosa	Común	Común	Común
Vasodilación	Común	Común	Muy común
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Bronquiectasias	No común	No común	No común
Tos	Muy común	Muy común	Muy común
Disnea	Muy común	Muy común	Muy común
Enfermedad pulmonar intersticial	No común	Muy raro	Muy raro
Derrame pleural	Común	Muy común	Muy común
Fibrosis Pulmonar	Muy raro	No común	No común
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>			
Distensión abdominal	Común	Muy común	Común
Dolor abdominal	Muy común	Muy común	Muy común
Colitis	Común	Común	Común
Constipación	Muy común	Muy común	Muy común
Disminución apetito	Común	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común	Muy común
Dispepsia	Muy común	Muy común	Muy común
Esofagitis	Común	Común	Común
Eructos	No común	No común	Común
Flatulencia	Común	Muy común	Muy común

Gastritis	Común	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal	Común	Común	Común
Úlcera gastrointestinal	Común	Común	Común
Hiperplasia gingival	Común	Común	Común
Íleo	Común	Común	Común
Ulceración bucal	Común	Común	Común
Náuseas	Muy común	Muy común	Muy común
Pancreatitis	No común	Común	No común
Estomatitis	Común	Común	Común
Vómitos	Muy común	Muy común	Muy común
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Hipersensibilidad	No común	Común	Común
Hipogammaglobulinemia	No común	Muy raro	Muy raro
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Común	Común	Común
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Común	No común	Muy común
Aumento de las enzimas hepáticas	Común	Muy común	Muy común
Hepatitis	Común	Muy común	No común
Hiperbilirrubinemia	Común	Muy común	Muy común
Ictericia	No común	Común	Común
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Acné	Común	Común	Muy común

Alopecia	Común	Común	Común
Erupciones	Común	Muy común	Muy común
Hipertrofia de la piel	Común	Común	Muy común
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Común	Común	Muy común
Debilidad muscular	Común	Común	Muy común
<b>Trastornos renales y urinarios.</b>			
Aumento de la creatinina en sangre	Común	Muy común	Muy común
Aumento de urea en sangre	No común	Muy común	Muy común
Hematuria	Muy común	Común	Común
Insuficiencia renal	Común	Muy común	Muy común
<b>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Astenia	Muy común	Muy común	Muy común
Escalofríos	Común	Muy común	Muy común
Edema	Muy común	Muy común	Muy común
Hernia	Común	Muy común	Muy común
Malestar	Común	Común	Común
Dolor	Común	Muy común	Muy común
Fiebre	Muy común	Muy común	Muy común
Inhibidores de novo de la síntesis de purinas asociados al síndrome inflamatorio agudo	No común	No común	No común

Nota: 991 (2 g / 3 g de micofenolato de mofetilo al día), 289 (3 g de micofenolato de mofetilo al día) y 277 (2 g de micofenolato de mofetilo por vía intravenosa / 3 g de micofenolato de mofetilo por vía oral al día) fueron tratados en estudios de fase III para la prevención del rechazo en pacientes renales. , trasplante cardíaco y hepático, respectivamente. Los siguientes efectos indeseables cubren reacciones adversas de ensayos clínicos

### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### Malignidades

Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras que incluyen combinaciones de medicamentos con micofenolato mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras malignidades, especialmente de la piel (ver sección 4.4). La enfermedad linfoproliferativa o linfoma se desarrolló en el 0.6% de los pacientes que recibieron micofenolato mofetilo (2 o 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (2 g), cardíaco y hepático con seguimiento por lo menos a 1 año. Carcinomas de piel no melanoma ocurrieron en el 3.6% de los pacientes; otros tipos de malignidad ocurrieron en el 1.1% de los pacientes. Datos de seguridad a 3 años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no revelaron ningún cambio inesperado en la incidencia de malignidad comparado con los datos a 1 año. Pacientes con trasplante hepático tuvieron seguimiento por lo menos a 1 año, pero menos de 3 años.

#### Infecciones

Todos los pacientes tratados con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales y fúngicas (algunas de las cuales pueden conducir a un desenlace fatal), incluidas las causadas por agentes oportunistas y reactivación viral latente. El riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones más graves fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g al día) con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático seguidos durante al menos 1 año fueron candida mucocutánea, viremia / síndrome por CMV y herpes simple. La proporción de pacientes con viremia / síndrome por CMV fue del 13,5%. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido micofenolato de mofetilo.

#### Trastornos de la sangre y sistema linfático

Las citopenias, incluidas leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados con el micofenolato de mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (ver sección 4.4). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia; por tanto, se recomienda la monitorización periódica de los pacientes que toman micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica e insuficiencia de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han sido mortales.

Se han informado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluida la anomalía de Pelger-Huet adquirida, en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Estos cambios no están asociados con una función de neutrófilos deteriorada. Estos cambios pueden sugerir un "desplazamiento a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos en las investigaciones hematológicas, lo que puede interpretarse erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunosuprimidos, como los que reciben micofenolato de mofetilo.

#### Desórdenes gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, que son riesgos conocidos asociados con el micofenolato de mofetilo. Las úlceras bucales, esofágicas,

gástricas, duodenales e intestinales a menudo complicadas por hemorragia, así como hematemesis, melena y formas hemorrágicas de gastritis y colitis se notificaron con frecuencia durante los ensayos clínicos fundamentales. Sin embargo, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos. La investigación endoscópica de pacientes con diarrea relacionada con micofenolato de mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver sección 4.4).

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

#### Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Se han notificado casos de aborto espontáneo en pacientes expuestas a micofenolato de mofetilo, principalmente en el primer trimestre, ver sección 4.6.

#### Trastornos congénitos

Después de la comercialización, se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestos a micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver sección 4.6.

#### 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 ha habido informes de bronquiectasias en niños y adultos.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

#### Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotaes. También se notificaron con mucha frecuencia dolor musculoesquelético como mialgia y dolor de cuello y espalda.

El síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de novo de la síntesis de purinas se ha descrito a partir de la experiencia postcomercialización como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico, caracterizada por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los informes de casos publicados en la literatura mostraron una rápida mejoría tras la suspensión del medicamento.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en un ensayo clínico, que reclutó a 92 pacientes pediátricos de 2 a 18 años que recibieron 600 mg / m<sup>2</sup> de micofenolato de mofetilo por vía oral dos veces al día, fueron generalmente similares a los observados en pacientes adultos que recibieron 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, diario. Sin embargo, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, especialmente en niños menores de 6 años, en comparación con los adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

##### *Ancianos*

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) generalmente pueden tener un 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 combinado pueden tener un mayor riesgo de ciertas infecciones (incluida la enfermedad invasiva del tejido por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes.

#### 4.9 Sobredosis

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

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

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

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

##### *Mecanismo de acción*

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

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

##### *Absorción*

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

### *Distribución*

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

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

### *Biotransformación*

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

### *Eliminación*

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

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

Al interferir con la circulación enterohepática de la sustancia activa, los secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, reducen el área bajo la curva (ABC) de MPA (ver sección 4.9).

La disposición de MPA depende de varios transportadores. El transportador de aniones de polipéptidos orgánico (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia multidroga (MRP2) están involucrados en la disposición de MPA; las isoformas de OATP, MRP2, y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 de resistencia multidroga (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar confinada al proceso de absorción. En el riñón el MPA y sus metabolitos interactúan potencialmente con los transportadores de aniones orgánicos renales.

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

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

micofenolato mofetilo en pacientes con daño renal crónico severo. No se dispone de datos para pacientes con trasplante cardíaco o hepático con daño renal crónico severo.

#### *Función retrasada del injerto renal*

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

#### *Disfunción hepática*

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

#### *Población pediátrica*

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 a 18 años) que recibieron 600 mg/m<sup>2</sup> de micofenolato mofetilo oral 2 veces al día. Esta dosis logró valores AUC de MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal que reciben micofenolato mofetilo a una dosis de 1 g 2 veces al día en el período post trasplante temprano y tardío. Los valores AUC del MPA a través de grupos etarios fueron similares en el período post trasplante temprano y tardío.

#### *Ancianos*

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

#### *Pacientes que toman anticonceptivos orales*

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

### **5.3 Datos de seguridad preclínicos**

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

Dos ensayos de genotoxicidad (ensayo de linfoma de ratón in vitro y prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo) mostraron el potencial de micofenolato mofetilo para causar aberraciones cromosómicas. Estos efectos se pueden relacionar con el modo de acción

farmacodinámico, es decir, la inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. Otros tests in vitro para la detección de mutación genética no demostraron actividad genotóxica.

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

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

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

## **6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

### **6.1 Listado de excipientes**

#### Lamucon cápsulas 250 mg

*Cada cápsula contiene:*

*Almidón pregelatinizado*

*Croscarmelosa de sodio*

*Povidona K 30*

*Estearato de magnesio, vegetal*

*Composición de la cápsula:*

*Cuerpo de color anaranjado opaco*

*Óxido de hierro rojo*

*Óxido de hierro, amarillo*

*Dióxido de titanio*  
*Gelatina*  
*Tapa de color azul opaco;*  
*Gelatina*  
*Colorante FD&C azul N° 2*  
*Dióxido de titanio*

*Lamucon comprimidos recubiertos 500 mg*

*Cada comprimido recubierto contiene:*

*Núcleo:*

*Celulosa microcristalina PH102*

*Povidona K90*

*Talco*

*Croscarmelosa de sodio*

*Estearato de magnesio, vegetal*

*Recubrimiento*

*Recubrimiento polimérico violeta (Opadray 20B50135):*

*Hipromelosa*

*Hiprolosa*

*Dióxido de titanio*

*Macrogol 400*

*Óxido de hierro, negro*

*Óxido de hierro, rojo*

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3 Vida en estantería**

Ver fecha de expira en el empaque del medicamento.

## **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30°C

**Mantenga fuera del alcance de los niños**

Aprobado por Res. 21656 de 10 de agosto de 2021