



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **7444**

BUENOS AIRES, 26 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001963-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones FINADIET S.A.C.I.F.I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

51



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

7444


Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

91
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº **7 4 4 4**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FELONAT y nombre/s genérico/s MICOFENOLATO DE MOFETILO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por FINADIET S.A.C.I.F.I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

7 4 4 4

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al

57



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

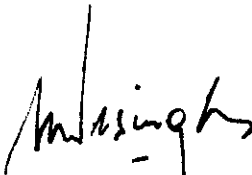
2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº **7444**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-001963-08-8

DISPOSICIÓN Nº: **7444**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

Inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **7 4 4 4**

Nombre comercial: FELONAT

Nombre/s genérico/s: MICOFENOLATO DE MOFETILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PREPARACIÓN DEL GRANULADO Y ENCAPSULADO:
VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO -PCIA. DE BUENOS AIRES-
FRACCIONAMIENTO, ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO: FINADIET SACIFI
HIPÓLITO YRIGOYEN 3771 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.


Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

57
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FELONAT 500.

Clasificación ATC: L04AA06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DEL RECHAZO DE ORGANOS TRANSPLANTADOS. PARA EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ORGANOS RESISTENTES EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRANSPLANTES RENALES. DEBE UTILIZARSE COMO CONCOMITANTE CON





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

7 4 4 4

CICLOSPORINA Y CORTICOIDES.

Concentración/es: 500 MG de MICOFENOLATO DE MOFETILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13 MG, CROSCARMELOSA SODICA 35 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 252 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 90 25 MG, OPADRY LAVENDER 25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC BLANCO/ACLAR

Presentación: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 Comprimidos recubiertos

Envases con 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 Comprimidos recubiertos

Envases con 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C en lugar seco.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7 4 4 4**

Dr. OTTO A. ONSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

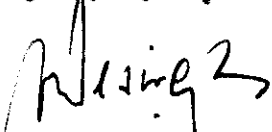
2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **7444**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-001963-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 7444, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por FINADIET S.A.C.I.F.I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FELONAT

Nombre/s genérico/s: MICOFENOLATO DE MOFETILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PREPARACIÓN DEL GRANULADO Y ENCAPSULADO:
VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO -PCIA. DE BUENOS AIRES-
FRACCIONAMIENTO, ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO: FINADIET SACIFI
HIPÓLITO YRIGOYEN 3771 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FELONAT 500



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Clasificación ATC: L04AA06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DEL RECHAZO DE ORGANOS TRANSPLANTADOS. PARA EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ORGANOS RESISTENTES EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRANSPLANTES RENALES. DEBE UTILIZARSE COMO CONCOMITANTE CON CICLOSPORINA Y CORTICOIDES.

Concentración/es: 500 MG de MICOFENOLATO DE MOFETILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13 MG, CROSCARMELOSA SODICA 35 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 252 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 90 25 MG, OPADRY LAVENDER 25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC BLANCO/ACLAR

Presentación: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 Comprimidos recubiertos

Envases con 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 Comprimidos recubiertos

Envases con 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C en lugar seco.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a FINADIET S.A.C.I.F.I. el Certificado N° 55907, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 NOV 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7444**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7444



PROYECTO DE RÓTULOS Y ETIQUETAS

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos recubiertos

FELONAT 500

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

Composición

Micofenolato de mofetilo 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101 252,00 mg; Croscarmelosa sódica 35,00 mg; Polivinilpirrolidona K90 25,00 mg; Opadry lavender Y-5R-10272 25,00 mg; Estearato de magnesio 13,00 mg.

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Mantener en su envase original a temperatura ambiente entre 15 – 30 °C en lugar seco.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires


TE 4 981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar

NOTA: Este texto se repite en envases con: 30, 40, 50, 60,70, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases con: 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



7 4 4 4

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

FELONAT 250 - 500

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Comprimidos recubiertos 500 mg

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Micofenolato de mofetilo 500 mg

Celulosa microcristalina PH 101 252,00 mg; Croscarmelosa sódica 35,00 mg;

Polivinilpirrolidona K90 25,00 mg; Opadry lavender Y-5R-10272 25,00 mg;

Estearato de magnesio 13,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor; inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH). Código ATC: L04AA006

INDICACIONES


Está indicado para la prevención del rechazo de órganos transplantados. Para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotransplantes renales.


Debe utilizarse como concomitante con ciclosporina y corticoides.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Micofenolato de mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinoetilico del ácido micofenólico (MPA). MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) y, por lo tanto, inhibe la vía de síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN.

Dado que la proliferación de los linfocitos B y T es esencialmente dependiente de la síntesis *de novo* de las purinas y que otros tipos de células pueden utilizar


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
ASOCIADA


DAGMAR C. M. GREMER DE LABO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



vías metabólicas "supletorias", el MPA tiene un efecto citostático más potente sobre los linfocitos que sobre otras células.

Prevención del rechazo de órganos

Adultos: La seguridad y la eficacia de Micofenolato de mofetilo, en combinación con corticosteroides y ciclosporina fue evaluada en tres ensayos multicéntricos, doble-ciego, al azar en pacientes con trasplante renal, en un ensayo multicéntrico, doble-ciego, al azar, en pacientes cardíacos y en un ensayo también multicéntrico, doble-ciego, al azar, en pacientes hepáticos.

Trasplante renal


Adultos: En tres estudios realizados que compararon tres niveles de dosis de Micofenolato de mofetilo oral (1 g, dos veces por día y 1,5 g, dos veces por día) con azatioprina (dos estudios) o placebo (un estudio) cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticosteroides para prevenir los episodios de rechazo agudo. El punto de finalización de la eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentaron fracaso de la terapia en los primeros 6 meses posteriores al trasplante (definido por el rechazo agudo confirmado por biopsia durante el tratamiento o acaecimiento de muerte, pérdida del injerto o finalización temprana del estudio por alguna razón, sin rechazo previo confirmado por biopsia).

Micofenolato de mofetilo fue estudiado en los tres siguientes regímenes terapéuticos: 1) inducción de globulina antitimocítica / MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides; 2) MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides y 3) MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

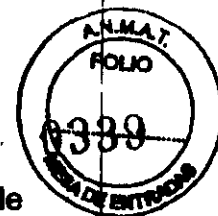
Micofenolato de mofetilo, en combinación con corticosteroides y ciclosporina, redujo (a nivel $< 0,05$ estadística-mente significativo) la incidencia del fracaso del tratamiento en los primeros seis meses posteriores al trasplante.

Las Tablas 1 y 2 sintetizan los resultados de esos estudios.

Los pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fueron controlados por la aparición de muerte o pérdida del injerto y la incidencia acumulada de pérdida del injerto y muerte del paciente se analizan en forma separada. Los pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura


Dra. MONICA SUSANA GUALDI
ASOCIADA


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



no fueron controlados por la manifestación de rechazo agudo después de concluirlo. Mayor cantidad de pacientes que recibieron Micofenolato de mofetilo discontinuaron el tratamiento (sin rechazo previo confirmado por biopsia, muerte o pérdida del injerto) que aquéllos que lo suspendieron de los grupos controles, con una alta incidencia en el grupo de 3 g por día. Por lo tanto, la proporción de rechazo agudo puede ser subestimada, en especial en el grupo de Micofenolato de mofetilo de 3 g por día

Tabla 1. Estudios sobre trasplante renal. Incidencia del fracaso del tratamiento (rechazo confirmado por biopsia o terminación temprana por alguna razón).

Estudio USA* (n=499 pacientes)	Micofenolato de mofetilo 2 g/día (n=167 pacientes)	Micofenolato de mofetilo 3 g/día (n=166 pacientes)	Azatioprina 1-2 mg/kg/día (n=166 pacientes)
Tasa total de fracasos terapéuticos	31,1%	31,3%	47,6%
*Terminación temprana sin rechazo agudo previo	9,6%	12,7%	6,0%
Episodio de rechazo confirmado por biopsia En el tratamiento	19,8%	17,5%	38,0%

*Inducción de globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

Estudio Europa/Canadá/Australia*	Micofenolato de mofetilo 2 g/día (n=173 pacientes)	Micofenolato de mofetilo 3 g/día (n=164 pacientes)	Azatioprina 100-150 mg/día (n=166 pacientes)
Tasa total de fracasos terapéuticos	38,2%	34,8%	50,0%
Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	13,9%	15,2%	10,2%
Episodio de rechazo confirmado por biopsia en el tratamiento	19,7%	15,9%	35,5%

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECCIONA DE SALUD

7 4 4 4



Estudio Europeo* (n=491 pacientes)	Micofenolato de mofetilo 2 g/día (n=165 pacientes)	Micofenolato de mofetilo 3 g/día (n=160 pacientes)	Placebo (n=166 pacientes)
Tasa total de fracasos terapéuticos	30,3%	38,8%	56,0%
*Terminación temprana sin rechazo agudo previo**	11,5%	22,5%	7,2%
Episodio de rechazo confirmado por biopsia en el tratamiento	17,0%	13,8%	46,4%

*Micofenolato de mofetilo o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

** No se incluye muerte ni pérdida del injerto como razón para su finalización temprana.

La incidencia acumulada de pérdida del injerto durante 12 meses y la muerte del paciente se presentan a continuación.

No se han establecido ventajas respecto de la pérdida del injerto y muerte del paciente.

Numéricamente, los pacientes que recibieron 2 g de micofenolato de mofetilo por día y 3 g por día experimentaron mejor respuesta con respecto a los controles en los tres estudios; los pacientes medicados con 2 g por día tuvieron mejor respuesta que a los que se administró 3 g por día en dos de los tres estudios. Los pacientes de todos los grupos de tratamiento que finalizaron el mismo en forma temprana tuvieron un resultado pobre respecto de pérdida del injerto y muerte del paciente a 1 año.


 Srta. MONICA SUSANA GUALDI
 ABOGADA



 DAGMAR C. GREMER DE LAGO
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

Tabla 2. Estudios de trasplante renal. Incidencia acumulada de pérdida del injerto combinada y muerte del paciente a 12 meses.

Estudios	Micofenolato de mofetilo 2 g/día	Micofenolato de mofetilo 3 g/día	Control (azatioprina o placebo)
USA	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Australia	11,7%	11,0%	13,6%
Europa	8,5%	10,0%	11,5%

Trasplante cardíaco

Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, al azar, comparativo, con grupo paralelo, en receptores primarios con trasplante cardíaco. El número total de pacientes incluidos fue de 650; 578 recibieron el fármaco del estudio y a 72 nunca se les administró.

Los pacientes fueron medicados con Micofenolato de mofetilo 1,5 g, dos veces por día (n=289) o azatioprina 1,5 a 3 mg/kg/día (n=289), en combinación con ciclosporina y corticosteroides como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los dos puntos de finalización de eficacia primaria fueron: 1) la proporción de pacientes que, después del trasplante, tuvieron por lo menos un rechazo endomiocárdico confirmado por biopsia con compromiso hemodinámico o fueron retransplantados o murieron dentro de los primeros seis meses; 2) la proporción de pacientes que fallecieron o fueron retransplantados durante los primeros 12 meses posteriores al trasplante.

Los pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento fueron controlados por la aparición de rechazo al aloinjerto durante un lapso de hasta 6 meses y por el acaecimiento de muerte durante 1 año.

1) *Rechazo*: No se establecieron diferencias entre Micofenolato de mofetilo y azatioprina (AZA) con respecto al rechazo confirmado por biopsia con compromiso hemodinámico, tal como se muestra en la Tabla 3.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFIDERADA

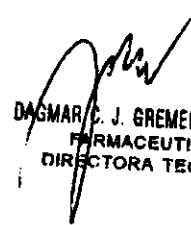

DAGMAR E. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Tabla 3. Rechazo a los 6 meses.

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA n=323	Micofenolato de mofetilo n=327	AZA n=289	Micofenolato de mofetilo n=289
Rechazo confirmado por biopsia con compromiso hemodinámico*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

Tabla 4. Muerte o retransplante a 1 año.

	Todos los pacientes		Pacientes tratados	
	AZA n=323	Micofenolato de mofetilo n=327	AZA n=289	Micofenolato de mofetilo n=289
Muerte o retransplante	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Diferencias según el tratamiento aplicado	2,6%		5,3%	
Límite inferior de 97,5% del Intervalo de confianza unilateral	-2,5%		+0,9%	

El compromiso hemodinámico se manifestó si se presentaba alguno de los siguientes criterios: presión capilar pulmonar ≥ 20 mm o aumento del 25%; índice cardíaco $< 2,0$ l/min/m² o disminución del 25%; fracción de eyección $\leq 30\%$; saturación de oxígeno en la arteria pulmonar $\leq 60\%$ o disminución del 25%; aparición de un ritmo de galope por un nuevo tercer tono cardíaco; acortamiento fraccionado de $\leq 20\%$ o disminución del 25%; empleo de un fármaco inotrópico de soporte para tratar la condición clínica.

2) *Supervivencia*: En los pacientes incluidos en el estudio no se comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron al azar MMF o AZA por muerte o retransplante. En los pacientes que recibieron el fármaco en estudio, el límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% de la diferencia entre muerte y retransplante fue de 0,9 a un año, cifra que indica que

Srta. MONICA SUSANA GUALDI
ASOCIADA

DABMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

MMF fue superior a AZA en estos pacientes, tal como se presenta en la Tabla 4.

Transplante hepático

Un estudio doble-ciego, al azar, comparativo, multicéntrico, con grupos paralelos, fue llevado a cabo en receptores de transplantes hepáticos primarios (16 Centros en USA, 2 en Canadá, 4 en Europa y 1 en Australia).

El número total de pacientes incluidos fue de 565 y 564 recibieron el fármaco del estudio. Los pacientes recibieron 1 g de Micofenolato de mofetilo, 2 veces por día, por vía i.v., por un plazo de hasta 14 días seguido de 1,5 g por vía oral o 1-2 mg/kg/día de azatioprina por vía i.v. seguido de 1-2 mg/kg/día por vía oral, en combinación con ciclosporina y corticosteroides como terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Los dos puntos de finalización primaria fueron:


- 1) La proporción de pacientes que experimentaron, en las primeras seis semanas postransplante, uno o más episodios de rechazo confirmado por biopsia y tratado o muerte/retransplante;
- 2) la proporción de pacientes que experimentaron pérdida del injerto (muerte/retransplante) durante los primeros 12 meses postransplante.

Los pacientes que prematuramente discontinuaron el tratamiento fueron controlados por la aparición de rechazo del aloinjerto o pérdida del injerto (muerte/retransplante) durante 1 año.

Resultados: En los análisis primarios (intención de tratar), Micofenolato de mofetilo combinado con corticosteroides y ciclosporina fue superior a la azatioprina para la prevención del rechazo agudo ($p = 0,025$) y equivalente a azatioprina para sobrevida (véase Tabla 5).



Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA



DAGMAR E. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Tabla 5. Rechazo a los 6 meses. Muerte o retransplante a 1 año.

	AZA n=287	Micofenolato de mofetilo n=278
Rechazo confirmado por biopsia y tratado a los 6 meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Muerte o retransplante a 1 año	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Tratamiento del rechazo refractario de órganos

Se llevó a cabo un estudio al azar, abierto, donde se compararon 3 g de MMF por día con corticosteroides intravenosos en 150 pacientes transplantados renales con rechazo refractario, agudo, del aloinjerto celular.

El punto de finalización primario estuvo representado por la proporción de pacientes que vivían aún con el injerto funcionando a los 6 meses de ser incluidos en el estudio.

Resultados: La incidencia de pérdida del injerto en el grupo control fue inesperadamente baja en el análisis primario basado en las pruebas de proporción de probabilidad secuencial que mostraban una tendencia más favorable a la sobrevida del injerto en el grupo de MMF ($p = 0,081$).

Un análisis secundario en el que se empleó el test de Cochran-Mantel-Haenzel (no ajustado para el monitoreo secuencial) sugiere una reducción del 45% en la incidencia de pérdida del injerto o muerte a los 6 meses después de ingresar al estudio en el grupo de MMF ($p = 0,062$).

Tabla 6. Pérdida del injerto o muerte a los 6 meses.

	Esteroides I.V. n=73	Micofenolato de mofetilo n=77
Pérdida del injerto a los 6 meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

Micofenolato de mofetilo ha sido administrado en combinación con los siguientes agentes inmunosupresores en los ensayos clínicos: globulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina y corticosteroides. La eficacia y la seguridad


Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4



del empleo de Micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores no ha sido establecida.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Luego de la administración oral, micofenolato mofetil se absorbe en rápida y ampliamente y experimenta una metabolización presistémica completa, convirtiéndose en MPA, el metabolito activo.


La actividad inmunosupresora de Micofenolato de mofetilo, evidenciada por la disminución del riesgo del rechazo agudo del trasplante renal está relacionada con la concentración de MPA. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetil después de la administración oral corresponde, según el ABC del MPA, a 94% de la del micofenolato mofetil administrado por vía i.v. Los alimentos no afectaron el grado de absorción (ABC de MPA) de micofenolato de mofetilo cuando se lo administró en dosis de 1,5 g, 2 veces por día, a pacientes con trasplante renal. Sin embargo, la $C_{máx}$ del MPA disminuyó alrededor del 40% en presencia de alimentos.

El micofenolato de mofetilo no puede ser medido en el plasma después de su administración oral. El MPA, en concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97%.

Distribución: Como consecuencia de la recirculación enterohepática, suelen observarse aumentos secundarios de la concentración del MPA en plasma aproximadamente a las 6-12 horas después de haberse administrado la dosis. La reducción registrada en el ABC del MPA de aproximadamente el 40% se asocia con la administración simultánea de colestiramina (4 g, tres veces por día), compatible con la interrupción de la recirculación enterohepática.

Metabolismo: MPA se metaboliza principalmente a través de la enzima glucuronil transferasa hasta formar el glucurónido fenólico de MPA (MPAG), que no es farmacológicamente activo.

Eliminación: Una insignificante cantidad del fármaco es excretado como MPA (menos de 1 % de la dosis) en la orina. Después de la administración oral de micofenolato mofetil radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es


Dra. MONICA SUSANA GUARDI
AFILIADA


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7444



completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor de 87%) se excreta por la orina en forma de MPAG.

En las dosis utilizadas en la clínica médica, el MPA y el MPAG no son sustratos para hemodiálisis. No obstante, en concentraciones elevadas de MPAG (mayores de 100 µg/ml) se eliminan pequeñas cantidades del mismo.


En el posoperatorio inmediato (menos de 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco o hepático tienen valores medios de ABC aproximadamente un 30% más bajos y de la Cmax del MPA un 40% inferior que en el período de posoperatorio tardío (3 a 6 meses posteriores al trasplante).


Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: En un estudio de dosis única (6 pacientes por grupo), las ABCs del MPA en plasma observadas en pacientes con deterioro renal crónico severo (Índice de filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²) fueron un 28-75% más elevadas que las registradas en sujetos sanos o en pacientes con menor grado de insuficiencia renal. No obstante, el ABC del MPAG en dosis única fue entre 3 y 6 veces más elevado en los pacientes con insuficiencia renal severa que en aquéllos con insuficiencia renal leve o en los sujetos normales, compatible con la eliminación renal conocida del MPAG.

No se estudió la administración de dosis múltiples de micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica severa. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica severa.

Pacientes con función de injerto retardada después del trasplante: En los pacientes con retardo funcional del riñón transplantado, el ABC₀₋₁₂ media del MPA fue similar a la que se observó en pacientes sin retardo funcional postrasplante. Sin embargo, el ABC₀₋₁₂ promedio del MPAG plasmático fue 2 - 3 veces superior al de los pacientes transplantados sin función de injerto demorado.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AREA DE ESTUDIOS


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4



Puede darse un incremento transitorio en la fracción libre y en la concentración plasmática del MPA en los pacientes con retraso de la función renal del injerto. No es necesario ajustar la posología de micofenolato de mofetilo (véase *Posología y formas de administración*).

Pacientes con insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronización hepática del MPA fueron relativamente poco afectados por enfermedad del parenquima hepático. Los efectos de una hepatopatía sobre este proceso probablemente dependan del tipo de afección. Sin embargo, una hepatopatía con daño predominantemente biliar, como la cirrosis biliar primaria, podría presentar efectos diferentes.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados 2 veces por día con 600 mg/m² de micofenolato de mofetilo por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a las observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo 2 veces por día, en los períodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos post-trasplante inicial y tardío.

Ancianos (□ de 65 años): El comportamiento farmacocinético en los ancianos no ha sido totalmente evaluado.

Pacientes que reciben anticonceptivos orales: La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se alteró por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (véase Interacciones). En un estudio realizado en 18 mujeres (que no tomaban ningún otro inmunosupresor) durante tres ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato de mofetilo (1 g, 2 veces por día) y anticonceptivos orales combinados que contenían 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), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato de mofetilo en la acción de los anticonceptivos orales para suprimir la


Dra. MONICA SUSANA GUALDI
RESPONSABLE


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se modificaron en forma significativa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con micofenolato de mofetilo debe ser iniciado y proseguido por médicos especialistas experimentados en trasplantes.

Empleo en trasplante renal

Adultos: El comienzo de la administración de Micofenolato de mofetilo por vía oral debe realizarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en pacientes transplantados renales es de 1 g, 2 veces por día (dosis diaria total = 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 600 mg/m², administrada 2 veces por día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios).

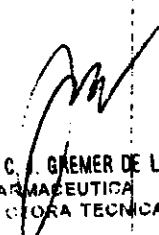
Los comprimidos de micofenolato de mofetilo deben ser prescritos únicamente a los pacientes cuya superficie corporal sea superior a 1,5 m² a la dosis de 1 g, 2 veces por día (dosis diaria = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor en este grupo de edad (*véase Reacciones Adversas*), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones temporales de dosis o interrupción del tratamiento, teniendo en cuenta los factores clínicos, en particular la gravedad de la reacción.

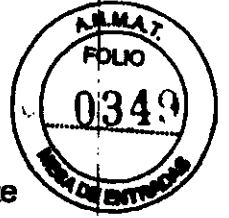
Niños menores de 2 años: Los datos sobre eficacia y tolerancia en niños menores de 2 años son limitados. Dado que son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas, no se aconseja el empleo de micofenolato de mofetilo en este grupo de edad.

Empleo en trasplante cardíaco

Adultos: El comienzo de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral debe realizarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes con trasplante cardíaco es de 1,5 g, 2 veces por día (dosis diaria = 3 g).


D^{CA}. MONICA SUSANA GUALDI
ACQUERADA


D^{CA} MAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
CIENCIA TECNICA



Niños: No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Empleo en trasplante hepático

Adultos: Se debe administrar inmunosupresión i.v. (habitualmente azatioprina) dentro de las 24 horas siguientes al trasplante hepático, comenzando posteriormente la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral, tan pronto como éste sea tolerado (recuperación del tránsito gastrointestinal). La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados 2 veces por día (dosis diaria = 3 g).

Niños: No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Ancianos ≥ 65 años: La dosis recomendada en los ancianos es de 1 g, 2 veces por día en los transplantados renales y de 1,5 g, 2 veces por día, en los pacientes con trasplante cardíaco o hepático.

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular menor de 25 ml/minuto-1.1,73 m²) deben evitarse dosis superiores a 1 g, 2 veces por día, fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retardo funcional del riñón transplantado en el pos-operatorio (*véase Farmacocinética*).

No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica severa.

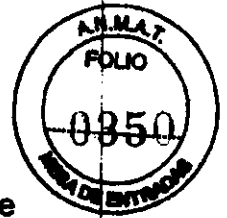
Empleo en pacientes con insuficiencia hepática grave: Los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo: El MPA (ácido micofenólico) es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del riñón transplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA: no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Micofenolato de


Sra. MONICA SUSANA GUALDI


DAGMAR C. J. CREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7444



mofetilo. No existe argumento que justifique ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo en caso de rechazo del corazón transplantado. No se dispone de ningún dato farmacocinético en caso de rechazo del hígado transplantado.

CONTRAINDICACIONES

Con el uso de micofenolato de mofetilo se han reportado reacciones alérgicas, por lo cual, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga, ó al Acido micofenólico, y/o a cualquier componente del producto.

Está contraindicado en mujeres embarazadas y/o en período de lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La inmunodepresión puede llevar a mayor susceptibilidad a la infección y posible desarrollo de linfoma. Sólo médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y en el manejo de pacientes de transplante renal, cardiaco o hepático deben usar micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben la droga deben ser controlados en instalaciones equipadas y provistas de personal con un laboratorio adecuado y recursos médicos de apoyo. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe tener el requisito de información completo para el seguimiento del paciente.

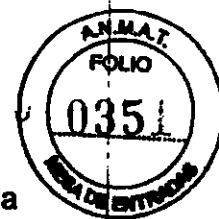
Los usuarios del sexo femenino en edad fértil deben usar anticoncepción. El uso de Micofenolato de mofetilo durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida de embarazo y malformaciones congénitas.

Así como en los pacientes tratados con regímenes inmunosupresores que incluyen combinaciones de fármacos, los que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor presentan un riesgo mayor de desarrollar linfomas u otros tumores malignos, en particular de piel. El riesgo estaría relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Sra. MONICA SUSANA GUALD
ASOCIADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4



La supresión excesiva del sistema inmunitario puede aumentar la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las oportunistas, las mortales y la sepsis.

Como con todos los pacientes en riesgo incrementado de cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando vestimenta protectora y bronceador con alto factor de protección.


A los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se les debe advertir que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematoma, hemorragia o cualquier otro síntoma de depresión de la médula ósea.

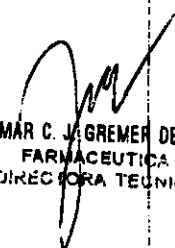
En los pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo, conviene controlar la aparición de una neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, con medicaciones concomitantes, con infecciones virales o con cualquier asociación de estos tres factores.

En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por mes en el transcurso del segundo o tercer mes y una vez por mes durante todo el resto del primer año. Si aparece una neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor de $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

Dichas infecciones incluyen la reactivación viral latente, como la de los poliomavirus. Se han informado casos a veces mortales, de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociados con el virus JC en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. En general, los casos comunicados tenían factores de riesgo para LMP que incluían terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar a la LMP en el diagnóstico diferencial en aquellos que refieren síntomas neurológicos. En estos casos, la consulta con un neurólogo debe estimarse como clínicamente indicada.

Se ha observado nefropatía asociada con el virus BK durante el uso de Micofenolato de mofetilo en pacientes luego de un trasplante renal. Esta infección puede asociarse con desenlaces serios, que a veces conducen a la


SRTA. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



pérdida del órgano trasplantado. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar a los pacientes en riesgo de nefropatía relacionada con el virus BK. Se debería considerar la reducción de la inmunosupresión para los pacientes que desarrollen evidencia de nefropatía asociada con el virus BK.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Micofenolato de mofetilo, las vacunaciones pueden ser menos efectivas y el empleo de vacunas vivas atenuadas debe ser evitado. La vacuna antigripal puede resultar útil, y en este caso el médico tendrá en cuenta las directivas nacionales referidas a este tipo de vacunación.

Dado que el tratamiento con micofenolato de mofetilo se ha asociado con un aumento de la incidencia de reacciones adversas digestivas, incluidos algunos casos de úlceras, hemorragias y perforación gastrointestinales, micofenolato de mofetilo debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad activa del aparato digestivo.

Dado que Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), sobre bases teóricas debe evitarse en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guaninafosforibosil-transferasa (HGPRT), tales como el síndrome de Lesh-Nyhan y el de Kelley-Seegmiller.

No se aconseja la administración simultánea de micofenolato de mofetilo con azatioprina porque ambos tienen potencial para causar supresión de la médula ósea y esta administración concomitante no ha sido estudiada.

Teniendo en cuenta la reducción significativa del ABC del MPA que produce la colestiramina, la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo y fármacos que interfieren en la recirculación enterohepática exige precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de Micofenolato de mofetilo (véase Interacciones).

No se ha establecido la relación riesgo/beneficio de la asociación de micofenolato de mofetilo con tacrolimús (véase Interacciones).


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DAGNAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

7 4 4 4



EMBARAZO Y LACTANCIA

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Micofenolato de mofetilo hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, en su transcurso y durante las seis semanas siguientes a su terminación (véase Interacciones). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Micofenolato de mofetilo durante el embarazo, quedando reservado sólo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. Micofenolato de mofetilo sólo debería usarse durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de Micofenolato de mofetilo en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratadas durante el embarazo con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones de oídos, por ejemplo, carencia del oído externo/medio o con anomalías en la formación. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato de mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato de mofetilo en niños lactantes (véase Contraindicaciones).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

En modelos experimentales, el micofenolato de mofetilo no manifestó ningún indicio de efecto oncogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2 a 3 veces la exposición sistémica (ABC o C_{máx}) observada en pacientes transplantados renales tratados con Micofenolato de mofetilo a la dosis clínica recomendada.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
A.P.O. 1014

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4




de 2 g/día y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (ABC o C_{máx}) registrada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato de mofetilo es potencialmente capaz de inducir aberraciones cromosómicas. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción farmacodinámica, por ejemplo, inhibición de la síntesis de nucleótidos de las células sensibles.

No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación génica.

El micofenolato de mofetilo no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2 a 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio sobre fertilidad y reproducción llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (que incluían anoftalmía, agnathia e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica con esta dosis representa aproximadamente la mitad de aquella obtenida a la dosis recomendada de 2 g /día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis aconsejada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto sobre la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

En los estudios teratológicos se produjeron resorpciones y malformaciones fetales con dosis de 6 mg/kg/día en la rata (que incluían anoftalmía, agnathia e hidrocefalia) y de 90 mg/kg/día en el conejo (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, tales como cordón umbilical ectópico o riñón ectópico, hernia umbilical o diafragmática), sin que se registrara toxicidad


SRTA. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4



materna. La exposición sistémica observada con esta dosis representa aproximadamente la mitad de la obtenida en los pacientes con trasplante renal tratados con la dosis recomendada de 2 g/día y alrededor de 0,3 veces de la obtenida con la dosis aconsejada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (véase Embarazo y lactancia).

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato de mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron para tasas sanguíneas idénticas o inferiores a aquéllas obtenidas con la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes transplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales para tasas sanguíneas idénticas o inferiores a las obtenidas en el ser humano. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se registraron reacciones gastrointestinales y renales compatibles con deshidratación. Este perfil toxicológico del micofenolato de mofetilo en los animales corresponde a los efectos observados en el curso de los ensayos clínicos. De este modo se confirman los datos sobre tolerancia en los seres humanos (véase Reacciones Adversas).


REACCIONES ADVERSAS


Entre las siguientes reacciones adversas se incluyen las notificadas durante los ensayos clínicos.

Las principales reacciones adversas relacionadas con la administración de Micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides incluyen diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos. Además, hay evidencias de que ciertas infecciones sobrevienen con mayor frecuencia (véase Precauciones y Advertencias).

Tumores malignos

Al igual que el tratamiento inmunosupresor con asociaciones de diversos fármacos, los pacientes que reciben Micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor corren mayor riesgo de sufrir linfomas y otras


Dra. MONICA SUSANA GOALDI
APROBADA


RAGNAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

7 4 4 4



enfermedades malignas, en especial de la piel (véase Precauciones y Advertencias).

En ensayos clínicos controlados en pacientes transplantados renales (2 g por día), cardíacos o hepáticos que recibían Micofenolato de mofetilo (2 o 3 g por día) en asociación con otros inmunosupresores y seguidos durante más de un año, un 0,6% de los pacientes desarrollaron un síndrome linfoproliferativo o un linfoma. La incidencia de cánceres cutáneos (excluyendo el melanoma) fue de 3,6% y de 1,1% para los otros tipos de tumores malignos.

Los datos de seguridad a 3 años en los pacientes con trasplante cardíaco y renal no revelaron cambios inesperados en la incidencia de enfermedades malignas en comparación con los registrados a 1 año.

Los pacientes con trasplante hepático fueron controlados por lo menos durante 1 año, pero en un lapso inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas

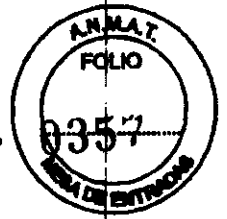
Todos los pacientes transplantados corren mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas. Este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (véase Precauciones y Advertencias). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g por día) con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (2 g por día), cardíaco y hepático, a los que se hizo un seguimiento de por lo menos 1 año fueron: candidiasis mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue de 13,5%.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años)

En un estudio clínico, que incluía a 92 pacientes cuyas edades oscilaban entre 2 y 18 años, tratados 2 veces por día con 600 mg/m² de micofenolato de mofetilo por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco fueron, por lo general, similares a las observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de Micofenolato de mofetilo, 2 veces por día, exceptuando que los pacientes pediátricos presentaron mayor proporción de diarrea, sepsis, leucopenia y anemia.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
A.P.O. SADA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Ancianos (≥ 65 años)

Los pacientes ancianos (≥ 65 años), particularmente aquéllos que reciben Micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden presentar un riesgo mayor de contraer determinadas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de los tejidos por citomegalovirus), así como hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, comparado con los pacientes más jóvenes (véase Precauciones y Advertencias).

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas, probable o posiblemente relacionadas con micofenolato de mofetilo, comunicadas en $\geq 10\%$ y en 1 a menos de 10 pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en el transcurso de los estudios clínicos controlados en los pacientes transplantados renales (datos con 2 g por día) cardíacos y hepáticos, se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reacciones adversas probable o posiblemente relacionadas con Micofenolato de mofetilo, comunicadas en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo asociado con ciclosporina y corticosteroides en los ensayos clínicos efectuados en transplante renal, cardíaco y hepático.

Organo, Aparato o Sistema	Reacciones adversas	
		$\geq 10\%$
Reacciones Generales	$1 - <10\%$	Candidiasis, infección, fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, síndrome gripal, dolor, astenia, pérdida de peso, edema.
	$\geq 10\%$	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Sangre y sistema Linfático	$1 - <10\%$	Pancitopenia, leucocitosis.
	$\geq 10\%$	Infección urinaria
Aparato Genitourinario	$1 - <10\%$	Candidiasis vaginal, función renal anormal, aumento de la creatinina, aumento de los valores de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN).
	$\geq 10\%$	-
Aparato Cardiovascular	$1 - <10\%$	Hipotensión, hipertensión, taquicardia, vasodilatación.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
REGISTRADA

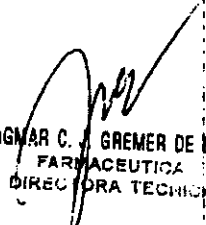

DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Tabla 7. Reacciones adversas probable o posiblemente relacionadas con Micofenolato de mofetilo, comunicadas en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo asociado con ciclosporina y corticosteroides en los ensayos clínicos efectuados en transplante renal, cardíaco y hepático. (Continuación)

Organo, Aparato o Sistema	Reacciones adversas	
Metabolismo	≥ 10%	-
	1 - <10%	Hiperpotasemia, acidosis, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, gota, hiperlipemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, aumento de la lactato deshidrogenada.
Aparato Digestivo	≥ 10%	Candidiasis bucal, vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal.
	1 - <10%	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, colitis, infección, íleo, estomatitis, gastritis, gastroenteritis, anorexia, esofagitis, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, eructos.
Sistema Hepático	≥ 10%	-
	1 - <10%	Hepatitis, ictericia, bilirubinemia, aumento de los niveles enzimáticos.
Aparato Respiratorio	≥ 10%	-
	1 - <10%	Neumonía, infección, candidiasis respiratoria, disnea, sinusitis, bronquitis, faringitis, derrame pleural, aumento de la tos, rinitis.
Piel y Anexo	≥ 10%	Herpes simplex, herpes zoster.
	1 - <10%	Carcinoma cutáneo, candidiasis, dermatitis micótica, acné, prurito, alopecia, hipertrofia cutánea, tumor cutáneo benigno.
Sistema Nervioso	≥ 10%	-
	1 - <10%	Convulsiones, depresión, confusión, agitación, ansiedad, hipertensión, mareos, alteración del pensamiento, temblor, parestesia, insomnio, somnolencia.
Aparato Locomotor	≥ 10%	-
	1 - <10%	Miastenia, artralgias
Organos de los sentidos	≥ 10%	-
	1 - <10%	Disgeusia

Nota: 501 pacientes (2 g diarios de Micofenolato de mofetilo), 289 pacientes (3 g diarios de Micofenolato de mofetilo) y 277 pacientes (2 g diarios de Micofenolato de mofetilo i.v./3 g diarios de Micofenolato de mofetilo oral) fueron tratados en estudios de Fase III para la prevención del rechazo en transplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente.

Sra. MONICA SUSANA GUARDI
A.C.O. - F.A.D.A.

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Poscomercialización

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas al fármaco ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas, notificadas después de la comercialización de micofenolato de mofetilo son similares a las observadas en los estudios controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. Otras reacciones adversas comunicadas a partir de la comercialización son:

- *Efectos gastrointestinales:* Colitis (a menudo causada por citomegalovirus), pancreatitis, casos aislados de atrofia vellosa intestinal.
- *Trastornos relacionados con la inmunosupresión:* Infecciones graves con amenaza vital, tales como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infecciones por micobacterias atípicas. Se han comunicado algunos casos de agranulocitosis. En algunos pacientes se han informado casos de neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (véase Precauciones y Advertencias).

En pacientes tratados con MMF se han informado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), a veces con desenlace fatal. En general, los casos comunicados tenían factores de riesgo para LMP, que incluían terapias

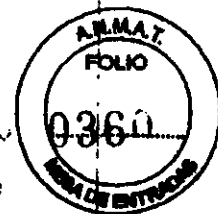
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- *Aciclovir:* Cuando se administró MMF juntamente con aciclovir se observaron concentraciones más altas de MPAG y de aciclovir en plasma, en comparación con la administración de cada fármaco por separado. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (aumentos del MPAG de alrededor del 8%) fueron mínimos y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y de aciclovir aumentan en presencia de insuficiencia renal, estos productos podrían competir a nivel de la secreción tubular, incrementando aún más las concentraciones de ambos fármacos.
- *Antiácidos con hidróxido de aluminio y de magnesio:* La absorción de micofenolato de mofetilo disminuyó cuando se administró juntamente con antiácidos.

JRG. MONICA SUSANA GUALDI
AFOD - SIDA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7 4 4 4



- **Colestiramina:** Después de la administración oral de 1,5 g de micofenolato de mofetilo a sujetos sanos normales tratados previamente con 4 g de colestiramina, 3 veces por día, durante 4 días, el ABC del MPA se redujo un 40% (véanse Farmacocinética, Precauciones y Advertencias). Debe tenerse precaución durante su administración simultánea debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

- **Fármacos que interfieren con la circulación enterohepática:** Se debe tener precaución cuando se empleen fármacos que interfieran con la circulación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de Micofenolato de mofetilo.

- **Ciclosporina A:** El micofenolato de mofetilo no alteró la farmacocinética de la ciclosporina A.

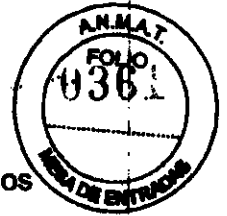
Varios estudios han demostrado que la ciclosporina A reduce los niveles del ABC del MPA en plasma en 19-38%, posiblemente como resultado de la inhibición de la secreción biliar con la consecuente reducción del ciclo enterohepático. Sin embargo, como los estudios de eficacia se llevaron a cabo utilizando micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina A y corticosteroides, estos datos no afectan los requerimientos de dosis recomendados (véase Posología y Modo de Administración).

- **Ganciclovir:** Sobre la base de los resultados de los estudios de administración de una sola dosis de micofenolato oral y ganciclovir i.v. y los efectos conocidos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del MMF (véanse Farmacocinética y Precauciones) y ganciclovir, se puede anticipar que la coadministración de estos agentes (que compiten por mecanismos de secreción del túbulo renal) dará origen a aumentos en MPAG y en la concentración del ganciclovir. No se prevé una alteración significativa de la farmacocinética del MPA y no se requiere ajustar la dosis de MMF. En pacientes con insuficiencia renal que reciben simultáneamente MMF y ganciclovir, deben cumplirse las recomendaciones posológicas para ganciclovir y realizarse un cuidadoso control.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APROBADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7444



- *Anticonceptivos orales*: La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se alteró por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (véase Farmacocinética).

- *Trimetoprima / sulfametoxazol*: No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.


- *Tacrolimus: Pacientes con trasplante renal*: los pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina y micofenolato de mofetilo (1 g, 2 veces por día), experimentaron un incremento del 30% en el ABC del MPA en plasma y alrededor de un aumento del 20% en el ABC del MPAG en plasma cuando la ciclosporina fue reemplazada por tacrolimus. La Cmax del MPA no se alteró, mientras la Cmax del MPAG se redujo en aproximadamente un 20%. El mecanismo de esta interacción no se conoce bien. La secreción biliar incrementada del MPAG acompañada de la recirculación enterohepática del MPA puede ser en parte responsable de la interacción, dado que la elevación de las concentraciones del MPA asociadas con la administración de tacrolimus fue más pronunciada en las últimas fases de la curva de concentración - tiempo (4 - 12 horas después de la dosis).


En otro estudio sobre trasplante renal se demostró que las concentraciones de tacrolimus no se alteran por la administración de Micofenolato de mofetilo.

- *Pacientes con trasplante hepático*: Se disponen de escasos datos farmacocinéticos sobre el ABC del MPA en pacientes con trasplante hepático tratados con Micofenolato de mofetilo en combinación con tacrolimus.

En un estudio diseñado para evaluar el efecto de Micofenolato de mofetilo sobre la farmacocinética de tacrolimus en pacientes con trasplante hepático estable se registró un aumento de aproximadamente el 20% en el ABC de tacrolimus cuando se administraron múltiples dosis de Micofenolato de mofetilo (1,5 g, 2 veces por día), simultáneamente con tacrolimus.

- MFM no debe administrarse en forma concomitante con AZA.


JG. MONICA SUSANA GUALDI
AFOD-ITALIA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIREC.TORA TECNICA

7444



- *Otras interacciones:* En los monos, la administración simultánea de probenecid con micofenolato de mofetilo eleva el ABC del MPAG en plasma alrededor de 3 veces. Por consiguiente, otros fármacos capaces de experimentar secreción tubular renal podrían competir con MPAG y aumentar las concentraciones del mismo en plasma o las del fármaco sometido a secreción tubular.

- *Vacunas de organismos vivos:* Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con respuesta inmunológica alterada. Puede disminuir la respuesta de anticuerpos a otras vacunas.

Durante el tratamiento con MFM se debe evitar la vacunación con vacunas con virus atenuados. El paciente debe saber que estas vacunaciones pueden ser menos efectivas.

SOBREDOSIFICACIÓN

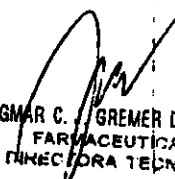
No se ha descrito ningún caso de sobredosis de micofenolato de mofetilo en el ser humano. El MPA no puede extraerse mediante hemodiálisis. Sin embargo, con concentraciones plasmáticas altas de MPAG (> 100mcg/ml) se eliminan pequeñas cantidades del mismo. El MPA puede extraerse mediante un aumento de la excreción del fármaco con el empleo de secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

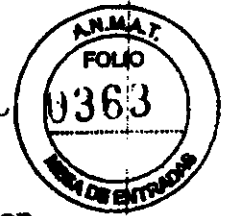
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
- Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
- Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Dra. MONICA SUSANA GUALDI
ASOCIADA


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

7444



Manipulación

Dado que el micofenolato de mofetilo ha demostrado efectos teratogénicos en la rata y en conejos (véase Embarazo y lactancia), los comprimidos no deben ser triturados. Evitar la inhalación o el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. Si se diera este contacto, lavar minuciosamente con agua y jabón y enjuagar los ojos con agua corriente.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Conservación

Mantener en su envase original a temperatura ambiente entre 15 – 30 °C en lugar seco.

Presentación

Envases con: 20, 30, 40, 50, 60,70, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos

Envases con: 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C1208ABE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

TE 4 981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar

Fecha última revisión:


Srta. MONICA SUSANA GUALDI


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIREC.ORA TECNICA