Agente inmunosupresor éster del ácido micofenólico, potente inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN. Tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B ya que dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas. Así, los linfocitos quedan detenidos en la fase S del ciclo celular y se produce una reducción en la generación de linfocitos efectores para la inmunidad mediada por células T y la producción de anticuerpos.

USO CLÍNICO

- En niños ≥2 años y adolescentes por vía oral (**A**) o intravenosa (**E:** *off-label*), en combinación con ciclosporina y corticosteroides, en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal.
- En niños ≥2 años vía oral en el síndrome nefrótico (**E:** *off-label*) en caso de recaídas frecuentes o como segunda línea por toxicidad de glucocorticoides.

Ver notas de seguridad en efectos secundarios.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Trasplante renal en niños ≥2 años y adolescentes, por vía oral (**A**) o intravenosa (**E:** *off-label*) 600 mg/m^2/12 horas; dosis máxima: 2 g/día. Se puede dosificar teniendo en cuenta la superficie corporal: si 1,25-1,5 m^2 administrar 750 mg/12 horas, si >1,5 m^2 administrar 1 g/12 horas.

Síndrome nefrótico en niños ≥2 años vía oral (**E:** *off-label*):

- Recaídas frecuentes: 12.5-18 mg/kg/12 h; dosis máxima: 2 g/día durante 1-2 años con reducción de la dosis de prednisona.
- Dependiente de esteroides (segunda línea por toxicidad de glucocorticoides): 12-18 mg/kg/12 h o 600 mg/m^2/12 h; dosis máxima: 2 g/día.

Insuficiencia renal: en pacientes adultos sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m^2), deben evitarse dosis superiores a 1 g/12 horas fuera del periodo inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio.

Insuficiencia hepática: en pacientes adultos sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático no precisan ajuste de dosis.

Ajuste de dosis por toxicidad (neutropenia): si recuento absoluto de neutrófilos <1,3 × 10^3/µl se debería reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Administración:

Cápsulas y comprimidos orales: tragar enteros vía oral con el estómago vacío, una hora antes o dos

horas después de las comidas.

Suspensión oral: se puede administrar vía oral o a través de un tubo nasogástrico con un tamaño mínimo de 8° franceses (diámetro interior mínimo de 1,7 mm). Agitar bien antes de usar.

Solución para perfusión intravenosa: tras la reconstitución hasta una concentración de 6 mg/ml, se debe administrar mediante perfusión intravenosa lenta en un periodo superior a 2 horas, bien en vena periférica o en vena central. La dosis inicial debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante. Puede ser administrada durante 14 días. Los pacientes deberían cambiar a la formulación oral tan pronto como puedan tolerar medicación oral.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico o a alguno de sus componentes (polisorbato 80 en la formulación para administración intravenosa).

Pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) por ejemplo en los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

PRECAUCIONES

- Mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel: limitar la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.
- Depresión de la médula ósea: indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación.
- Infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis: tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.
- Neutropenia grave: realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Interrumpir o finalizar el tratamiento si se desarrollase neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\mu l$).
- Aplasia eritrocitaria pura: se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento.
- Vacunas: pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos. Considerar la vacunación contra la gripe.
- Administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo por aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo.
- La suspensión oral puede contener entre sus excipientes aspartamo (revisar ficha técnica específica) y, por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con fenilcetonuria.

EFECTOS SECUNDARIOS

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en niños de 2 a 18 años son por lo general similares a las observadas en adultos a las dosis normalmente administradas, según se ha descrito. Sin embargo, algunas de ellas como diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección, fueron más

frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad.

A continuación, se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes (≥10%) y frecuentes (≥1/100 a <1/10) en niños, adolescentes y adultos jóvenes; para el resto, consultar la ficha técnica.

- Infecciones e infestaciones: sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes *simplex*, herpes zóster, neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, rinitis. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: cáncer cutáneo, tumor benigno de piel.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, leucocitosis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia.
- Trastornos psiquiátricos: agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia.
- Trastornos cardiacos: taquicardia.
- Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión, vasodilatación.
- Trastornos gastrointestinales: hiperplasia gingival, colitis (incluida la colitis por citomegalovirus), pancreatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis estreñimiento, dispepsia, flatulencia, hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hipertrofia cutánea, *rash*, acné, alopecia. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: derrame pleural, disnea, tos.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia. Trastornos renales y urinarios: alteración renal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia.
- Exploraciones complementarias: aumento de los niveles enzimáticos, creatinina sérica, lactato deshidrogenasa sérica, urea sérica o fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso.

Notas de seguridad:

El 12 de diciembre de 2014, la AEMPS alertó sobre un nuevo efecto secundario: el micofenolato (mofetilo y sódico) administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.

Con respecto a este nuevo riesgo, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la

acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

El 23 de septiembre de 2015, la AEMPS estableció las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios debido al riesgo de aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo.

- En mujeres embarazadas el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico solo se administrarán en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.
- Antes de administrar micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico a mujeres con capacidad de gestación se deberá:
    - Descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos pruebas analíticas (sangre u orina) separadas entre sí por un plazo de 8-10 días.
    - Constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces, recomendándole utilizar simultáneamente dos métodos complementarios durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado.
- A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que este haya finalizado deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo, se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Aciclovir: pueden aumentarse las concentraciones plasmáticas de aciclovir. Precaución cuando esté deteriorada la función renal por posibilidad de que se eleve la concentración de ambas sustancias.
- Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones: descenso en la exposición del ácido micofenólico.
- Colestiramina: precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.
- Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática: precaución por posibilidad de reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.
- Ciclosporina A: precaución si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, por posibilidad de aumento importante en la concentración del ácido micofenólico.
- Ganciclovir: la administración conjunta puede dar lugar a un aumento de la concentración de ambos fármacos. No es necesario ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo pero se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como vigilar estrechamente en insuficiencia renal.
- Rifampicina: vigilar los niveles de exposición al ácido micofenólico y ajustar las dosis en consecuencia para mantener la eficacia clínica.
- Sevelamer: administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después

del uso de sevelamer.
- Norfloxacino y metronidazol: combinados los dos antibióticos, reducen la exposición al ácido micofenólico.
- Ciprofloxacino y amoxicilina/ácido clavulánico: seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administren y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.
- Sustancias con secreción tubular renal: pueden provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas del glucurónido del ácido micofenólico o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.
- Azatioprina: no administrar de forma concomitante con micofenolato de mofetilo.
- Vacunas de organismos vivos: no administrar a pacientes con respuesta inmune deteriorada.
- La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar la ficha técnica específica):

- Cápsulas: almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica, povidona (K-90), estearato magnésico. Envoltura de la cápsula: gelatina, índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio, goma laca.
- Comprimidos: celulosa microcristalina, povidona (K-90), croscarmelosa sódica, estearato magnésico. Recubrimiento de los comprimidos: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 400, índigo carmín en laca alumínica (E132), óxido de hierro rojo (E172).
- Polvo para suspensión oral: sorbitol, sílice coloidal anhidra, citrato sódico, lecitina de soja, sabor compuesto de frutas, goma xantana, aspartamo (E951), parahidroxibenzoato de metilo (E218), ácido cítrico anhidro, fenilalanina.
- Polvo para concentrado para solución para perfusión: polisorbato 80, ácido cítrico, ácido clorhídrico, cloruro sódico.

Preparación:

- Suspensión oral: golpear ligeramente el frasco cerrado para soltar el polvo, medir 94 ml de agua purificada y añadir al frasco aproximadamente la mitad de la cantidad total de agua purificada, agitando bien el frasco cerrado durante 1 minuto aproximadamente. Añadir el resto de agua y agitar de nuevo el frasco cerrado durante otro minuto. Quitar el cierre a prueba de niños y acoplar el adaptador en el cuello del frasco. Cerrar el frasco herméticamente con el cierre a prueba de niños para asegurar la colocación correcta del adaptador en el frasco y el estado del cierre a prueba de niños. Escribir en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución reconstituida (dos meses).
- Polvo para concentrado para solución para perfusión: reconstituir el contenido de un vial con 14 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%, agitando suavemente para disolver el medicamento. Diluir con una solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%. La concentración final de la solución debe ser de 6 mg/ml.

Conservación:

- Cápsulas: conservar a temperatura ambiente.
- Comprimidos: no conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Polvo para suspensión oral y suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 30 °C. La suspensión oral reconstituida tiene un periodo de validez de 2 meses.
- Polvo para concentrado para solución para perfusión, solución reconstituida y solución para perfusión: No conservar a temperatura superior a 30 °C. La solución para infusión es estable durante 12 horas a temperatura ambiente después de su preparación; la administración de la solución para infusión debería comenzar dentro de las 4 horas desde la reconstitución y dilución.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 25/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 25/01/2021]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).