



Ac. Micofenólico (MPA)

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: MYFORTIC comprimidos

Presentaciones y Precio de adquisición (PVL+IVA)

0.180 mg 100 comp (108.86 €)

0.360 mg 50 comp (108.86 €)

Laboratorio: Novartis Farmacéutica

Grupo Terapéutico: L04A Inmunosupresores selectivos

Condiciones de dispensación:

Requiere visado

Fecha de comercialización:

Febrero 2005

2.- Solicitud:

Dr. Domingo del Castillo. Nefrología

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

- Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico en combinación con ciclosporina y corticoesteroides.

Mecanismo de acción¹:

Es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo la síntesis de la guanosina, y por tanto de las purinas. Dado que los linfocitos T y B dependen para su proliferación de la síntesis de novo de purinas, los efectos citostáticos más potentes se dan en los linfocitos más que en otras células.

Posología¹:

Se recomienda una dosis inicial de 720mg dos veces al día. Esta dosis corresponde a 1g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día.

Ancianos (más de 65 años): Dosis similares a las del adulto

Niños/adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia para recomendar su uso en esta población.

Insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis. Si la insuficiencia renal es grave (<25ml/min) deben ser controlados y no exceder de 1440mg al día

Insuficiencia hepática: No se precisan ajustes de dosis

Farmacocinética¹:

Debido al recubrimiento entérico, tarda 1.5-2h en alcanzar la concentración máxima. Aunque la comida puede tener algún tipo de efecto sobre la absorción, no se ha visto relevancia clínica. Se metaboliza mediante la glucuronil transferasa en el glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) sin actividad biológica. Éste se elimina en su mayor parte en la orina. El MPAG secretado en la bilis es desconjugado por la flora intestinal y el desconjugado puede ser reabsorbido, por lo que tras 6-8 horas de la administración se puede medir un segundo pico de concentración.

4.- Evaluación de la eficacia

El MPA es la sustancia activa del micofenolato mofetilo (MMF), profármaco ya plenamente utilizado en los regímenes inmunosupresores. Se ha publicado un ensayo clínico² en 423 pacientes trasplantados renales *de novo* para evaluar la equivalencia terapéutica de MMF (1g/12h) y MPA (720mg/12h). Los resultados a los 12 meses en términos de eficacia y seguridad fueron similares, lo que demostraba equivalencia terapéutica entre ambos.

Los estudios de eficacia y seguridad se ampliaron con otro ensayo clínico³ que abarcaba 322 pacientes trasplantados renales en terapia de mantenimiento con MMF. Los pacientes pasaban a tomar MPA o continuaban con MMF. Tras 6 y 12 meses, los parámetros de eficacia y seguridad fueron similares. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales (GI) fue similar, así como la incidencia global de infecciones. La única diferencia se encontró si se consideraban sólo las infecciones calificadas como graves (8.8% para MPA y 16% para MMF p<0.05) El estudio concluye revelando la equivalencia y conversión entre ambos fármacos.

ENSAYO 1

Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.

Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, realizado en Europa y USA.

Población: 423 pacientes adultos trasplantados de riñón de novo. No había diferencias en las características demográficas de los grupos de tratamiento.

Tratamiento: MMF 1g/12h (n=210) o MPA 720mg/12h (n=213). Todos los pacientes recibieron terapia con ciclosporina y esteroides.

Objetivo y variable principal: La variable principal de eficacia se basó en el fracaso del tratamiento, definida como la incidencia del rechazo agudo confirmado por biopsia (RACB), pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento durante los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento.

La seguridad se evaluó según los AA, los perfiles de hematología y bioquímica, las infecciones, la enfermedad neoplásica y la interrupción del fármaco del estudio como resultado de un AA.

Resultados Eficacia:

	MPA 720mg/12h	MMF 1g/12h	p
RACB+pérdida injerto+muerte 6 meses	25.8%	26.2%	ns
RACB+pérdida injerto+muerte+ 12 meses	28.6%	28.1%	ns

No hubo diferencias significativas en el número de muertes, pérdida del injerto o incidencia de rechazo

Seguridad:

	MPA 720mg/12h	MMF 1g/12h	p
AA globales	98.1%	98.1%	ns
AA relacionados con el fármaco	53.1%	60.1%	ns
AA Gastrointestinales	80.8%	80.0%	ns
AA GI superior	53.5%	54.3%	ns
AA GI no superior	68.5%	68.1%	ns
Incidencia de cambio de dosis 12 meses	15.0%	19.5%	ns
Infecciones	69.5%	73.3%	ns
Infecciones graves	8.9%	12.4%	ns
Infecciones serias	22.1%	27.1%	ns
Infecciones por CMV	21.6%	20.5%	ns
Neumonía grave	0.5%	4.3%	p=0.01

Conclusiones: MMF y MPA son fármacos equivalentes terapéuticos en trasplante renal *de novo*. El estudio demuestra una eficacia y un perfil de seguridad similar. Las diferencias obtenidas no son significativas y serían necesario más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar estas conclusiones.

ENSAYO 2

Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243

Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, realizado en Europa y USA.

Población: 322 pacientes adultos trasplantados de riñón en terapia de mantenimiento (al menos 6 meses desde el trasplante) que recibían esteroides, ciclosporina y MMF 2g/día. No había diferencias en las características demográficas de los grupos de tratamiento.

Tratamiento: MMF 1g/12h (n=163) o MPA 720mg/12h (n=159).

Objetivo y variable principal: El objetivo del estudio era demostrar la seguridad y tolerabilidad equivalentes de ambas opciones. También se evaluó la eficacia, según la incidencia del rechazo agudo confirmado por biopsia (RACB), pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento 12 meses después del trasplante.

La seguridad se evaluó según los AA, los perfiles de hematología y bioquímica, las infecciones, la enfermedad neoplásica y la interrupción del fármaco del estudio como resultado de un AA.

Resultados Eficacia:

	MPA 720mg/12h	MMF 1g/12h	p
RACB+pérdida injerto+muerte 12 meses	7.5%	12.3%	ns

No hubo diferencias significativas en el número de muertes, pérdida del injerto o incidencia de rechazo

Seguridad:

	MPA 720mg/12h	MMF 1g/12h	p
AA globales	93.7%	92.6%	ns
AA Gastrointestinales a los 6 meses	28.9%	27.6%	ns
AA Gastrointestinales a los 12 meses	29.6%	24.5%	ns
Neutropenia a los 3 meses (<1500cel/mm ³)	0.6%	3.1%	ns
Infecciones	58.5%	58.9%	ns
I. graves	8.8%	16.0%	<0.05

Conclusiones: MMF y MPA son fármacos equivalentes terapéuticos en el tratamiento de mantenimiento del trasplante renal. El estudio demuestra una eficacia y un perfil de seguridad similar, lo que nos indica que la conversión de uno a otro puede hacerse con seguridad. En todo serían necesario más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar estas conclusiones.

5. Evaluación de la seguridad¹

- Las reacciones adversas a continuación descritas proceden de los dos ensayos clínicos ya comentados. Se describen como muy frecuentes (>10%):
 - Leucopenia.
 - Gastrointestinales: diarrea
- Como frecuentes (1-10%):
 - Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas) El riesgo está condicionado por la carga inmunosupresora total
 - Trastornos de la sangre: trombopenia, anemia.
 - Sistema nervioso: cefalea
 - Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, náuseas, vómitos.
 - Sistema respiratorio: tos seca.
 - Generales: astenia, golpe de calor.
 - Alteraciones de los parámetros hepáticos.
 - Renales: incrementos de los valores de la creatinina.
- En general, los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores a base de asociaciones de fármacos, incluidos el MPA, presentan mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias.

Advertencias y precauciones¹

El tratamiento con MPA requiere la monitorización del paciente: recuentos sanguíneos y hemogramas completos semanales durante el primer mes, dos veces en el segundo y tercer mes, y luego de forma mensual.

También se debe monitorizar la función renal, el equilibrio hidrosalino y el colesterol.

Los niveles en sangre deben estar controlados, ya que una excesiva inmunosupresión puede llevar a un aumento de la susceptibilidad a infecciones.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo¹: Categoría C de la FDA. Aunque no se dispone de datos suficientes sobre su uso en mujeres embarazadas, no se recomienda su uso al haber mostrado efectos de toxicidad en ratas y conejos (resorciones fetales y malformaciones de cabeza y ojos). En estudios en animales, MPA se excretaba en la leche de ratas, por lo que no se aconseja su uso durante la lactancia.

Interacciones¹:

Ciclosporina: Puede disminuir la exposición del MPA hasta en un 20%. Si la ciclosporina se cambia a Tacrolimus en pacientes estables renales, se observó un aumento de un 30% del AUC del MPA

Aciclovir y ganciclovir: Aumentan su concentración al administrarse con MPA, especialmente si la función renal está deteriorada ya que compiten en la secreción tubular.

Antiácidos que contengan aluminio y magnesio, Colestiramina y fármacos que se unen a ácidos biliares: Provocan un descenso del AUC y C_{max} del MPA.

6.- Area económica

Para la evaluación del coste, al no haber diferencias de eficacia y seguridad, sólo hacemos una comparación directa del coste de adquisición de MMF y MPA.

Fármaco	Posología	Coste	Coste tto/día
Mofetil Micofenolato	1g/12h	1 comp 500mg: 2.02 euros	8.10 euros
Acido Micofenólico	720mg/12h	1 comp 370mg: 2.17 euros	8.70 euros

El coste no tiene impacto económico.

7.- Discusión y Conclusiones

- La nueva formulación de ácido micofenólico en comprimidos gastroresistentes recubiertos con película tenían el propósito de mejorar la tolerancia en el tracto gastrointestinal superior. Los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos han demostrado una equivalencia terapéutica para las dosis equivalentes (1g MMF=720mg MPA)
- El coste también es similar.
- El fármaco está, de momento, aprobado sólo para el trasplante renal. Para el resto de trasplantes habría de seguir empleándose mofetil micofenolato.
- En consecuencia, la CFT acuerda no incluir de momento, ácido micofenólico dentro de la Guía del Hospital, clasificándolo en la categoría C-1. Si el fármaco registra la indicación para el resto de trasplantes se incluiría como equivalente terapéutico de mofetil micofenolato, adquiriendo uno u otro en función de la mejor oferta económica.
- En caso de que algún paciente ingresara con este tratamiento, habiendo sido tratado ya con mofetil micofenolato, se adquiriría el fármaco para ese paciente

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Myfortic® .Novartis Farmacéutica
2. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.
3. Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243
4. Thomson Micromedex 2005 DrugDex Evaluations