

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****Myfortic®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Ácido Micofenólico

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Tabletas

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Micofenolato sódico equivalente a 180 mg ó 360 mg

de ácido Micofenólico

Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Myfortic® está indicado en asociación con ciclosporina en microemulsión y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo del injerto en pacientes receptores de trasplante renal alogénico.

V. CONTRAINDICACIONES

Myfortic® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato de mofetilo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

♦ Mayor riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular cutáneas. ♦ Inmunodepresión excesiva que incrementa la sensibilidad a infecciones. ♦ Se ha reportado reactivación viral en pacientes infectados con el VHB o el VHC: Se recomienda seguimiento de los pacientes infectados con hepatitis B o C de los signos clínicos y de laboratorio de las infecciones activas de VHB o VHC. ♦ Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y de aplasia eritrocitaria pura en pacientes tratados con el micofenolato mofetilo. Precaución en pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo. ♦ No deben tomar **Myfortic®** los pacientes con deficiencias hereditarias de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). ♦ Los pacientes deben notificar de inmediato cualquier signo de mielodepresión. ♦ Se requieren hemogramas completos regulares para vigilar la posible aparición de neutrocitopenia. ♦ Aumento del riesgo de malformaciones congénitas si se usa durante el embarazo. ♦ Las mujeres en edad de procrear deben utilizar un método anticonceptivo de eficacia comprobada. ♦ **Myfortic®** no debe iniciarse hasta obtener una prueba de embarazo negativa. ♦ **Myfortic®** aumenta el riesgo de pérdida del embarazo, incluyendo aborto espontáneo. ♦ **Myfortic®** no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. ♦ Los varones deben usar condones durante el tratamiento y sus parejas un método anticonceptivo de eficacia comprobada. ♦ **Myfortic®** no debe usarse durante la lactancia. ♦ Evitar el uso de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos).

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil: La terapia de **Myfortic®** se debe iniciar sólo después de obtener una prueba negativa de embarazo. Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo antes de iniciar la terapia de **Myfortic®**, durante la terapia y durante las 6 semanas posteriores a la última dosis de **Myfortic®** (ver sección de INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Embarazo: El uso de **Myfortic®** durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. A pesar de que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados con **Myfortic®** en mujeres embarazadas, según los datos del *US National Transplant Pregnancy Registry* (NTPR), el uso de micofenolato de mofetilo en asociación con otros inmunosupresores durante el embarazo se ha asociado con un porcentaje de 22 % de malformaciones congénitas (cuatro casos en 18 nacidos a término con exposición), en comparación con el porcentaje de 4 al 5 % de malformaciones observado en pacientes trasplantadas y registrado en el NTPR. El uso de micofenolato de mofetilo se ha asociado con la aparición de malformaciones congénitas en el oído externo y otras malformaciones faciales, entre ellas labio leporino y hendidura del paladar (palatosquisis), así como de hernias diafragmáticas congénitas y anomalías de las extremidades distales y del corazón, esófago y riñones. También se reportó que el empleo de micofenolato de mofetilo durante el embarazo está asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo. Tras la administración oral o intravenosa el micofenolato de mofetilo se convierte en MPA, por lo cual los riesgos anteriormente descritos deben tomarse en cuenta para **Myfortic®**. El potencial teratogénico del MPA se ha observado en estudios con animales (vea sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). **Myfortic®** sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para éstas superan el posible riesgo para el feto. Se debe indicar a las pacientes que consulten a su médico de inmediato si quedan embarazadas.

Lactancia: No se sabe si el MPA se excreta en la leche materna humana. **Myfortic®** no se debe administrar durante la lactancia (ver sección PRECAUCIONES GENERALES). Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas serias en recién nacidos/lactantes, se deberá decidir entre suspender la lactancia durante el tratamiento y las 6 semanas posteriores a la terminación de la terapia o abstenerse de usar el producto, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Fertilidad: No aplica.

Pacientes masculinos: Se recomienda el uso de condón para los hombres sexualmente activos durante el tratamiento y en las 13 semanas posteriores a la última dosis de **Myfortic®**. Además, se recomienda que las parejas femeninas de los pacientes masculinos empleen un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y en las 13 semanas siguientes a la última dosis de **Myfortic®**.

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

♦ Se han observado las siguientes reacciones adversas al asociar **Myfortic®** con la ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides: ♦ **Muy frecuentes:** infecciones víricas y bacterianas y micosis, leucocitopenia, hipocalcemia, hipocalemia, hiperuricemia, hipertensión, hipotensión, diarrea. ♦ **Frecuentes:** infecciones de las vías respiratorias superiores, neumonía, anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, ansiedad, mareo, cefalea, hipertensión agravada, tos, disnea, disnea de esfuerzo, anomalías en las pruebas de la función hepática, distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces blandas, náuseas, vómito, artralgia, astenia, mialgias, aumento de creatinina en sangre, fatiga, edema periférico, fiebre. ♦ **Infrecuentes:** Infección de heridas, septicemia, osteomielitis, linfocite, linfocitopenia, neutropenia, linfadenopatía, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, percepción delirante, temblores, insomnio, conjuntivitis, visión borrosa, acné, taquicardia, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar fatal, congestión pulmonar, sibilancias, dolor al palpar el abdomen, pancreatitis, eructos, halitosis, íleo, esofagitis, úlcera péptica, subileo, hemorragia gastrointestinal, sequedad de bucal, ulceración labial, obstrucción del conducto parotídeo, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, hiperplasia gingival, peritonitis, alopecia, contusión, dolor de espalda, calambres musculares, hematuria, necrosis tubular renal, estenosis de uretra,

enfermedad de tipo gripal, edema, miembros inferiores, dolor, rigidez, debilidad. ♦ **De frecuencia desconocida:** Exantema. ♦ **Las siguientes reacciones adversas se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del ácido micofenólico:** Agranulocitosis, colitis, esofagitis, gastritis, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo, infecciones graves, nefropatía asociada al poliomavirus (especialmente aquella causada por el virus BK), neutrocitopenia, pancitopenia. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y aplasia eritrocitaria pura.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

♦ Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. ♦ Precaución en caso de coadministración con colestiramina o fármacos que interfieren con la circulación enterohepática. ♦ Precaución en caso de coadministración con aciclovir, ganciclovir y anticonceptivos orales. ♦ Precaución en caso de coadministración con antiácidos a base de hidróxido de aluminio y de magnesio. Un estudio farmacocinético no mostró interacciones con el pantoprazol. ♦ No usar con la azatioprina pues no se ha estudiado esta asociación. ♦ Las concentraciones sistémicas de **Myfortic®** pueden variar al cambiar de la ciclosporina al tacrolímús o viceversa.

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Carcinogenesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad: En un estudio de carcinogénesis oral en ratas de 104 semanas de duración, el micofenolato sódico en dosis diarias de hasta 9 mg/Kg no fue tumorigeno. La dosis de mayor concentración estudiada fue una de 0.6-1.2 veces la exposición sistémica observada en pacientes con trasplante renal a la dosis recomendada de 1.44 g/día. Se observaron resultados similares en un estudio realizado en paralelo en ratas con micofenolato mofetilo. En un estudio de carcinogénesis oral de 26 semanas de duración usando como modelo ratones transgénicos (heterocigotos) P53⁺, el micofenolato sódico en dosis diarias de hasta 200 mg/Kg no fue tumorigeno. La dosis de mayor concentración estudiada fue de 200 mg/Kg, con la que se obtuvo una exposición sistémica cinco veces superior a la observada en pacientes con trasplante renal (1.44 g/día). El potencial genotóxico del micofenolato sódico se determinó mediante cinco ensayos. El MPA fue genotóxico en el ensayo de linfoma/timidina-cinasa murina, la prueba de los micronúcleos en células de hámster chino V79 y el ensayo de micronúcleos murinos *in vivo*. El micofenolato sódico no fue genotóxico en el ensayo de mutación bacteriana ni en el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. La dosis de menor concentración con efectos genotóxicos en los micronúcleos de la médula ósea murina fue unas tres veces la exposición sistémica (ABC o C_{máx}) de los pacientes con trasplante renal que recibieron la dosis clínica de 1.44 g de **Myfortic®** por día. No se han apreciado diferencias cualitativas ni cuantitativas en el potencial genotóxico del micofenolato sódico y del micofenolato mofetilo. Es probable que la actividad mutágena observada se haya debido a una variación de la abundancia relativa de nucleótidos en el acervo o *pool* celular utilizado en la síntesis de ADN. El micofenolato sódico no ejerció efecto alguno en la capacidad de fecundación de ratas macho en dosis orales de hasta 40 mg/Kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa unas nueve veces la exposición que logra la dosis clínica estudiada de 1.44 g de **Myfortic®** por día. Hasta la dosis de 20 mg/Kg no se observaron efectos en la fecundidad femenina, dosis con la que ya se ha observado toxicidad materna y embrionaria.

Toxicidad en animales y farmacología: El sistema hematopoyético y el linfático fueron los principales órganos afectados en los estudios toxicológicos del micofenolato sódico en ratas y ratones. Se identificó anemia regenerativa, aplásica como la toxicidad limitante de dosis en roedores expuestos a MPA. La evaluación de mielogramas mostró una pronunciada disminución de células eritroides (normoblastos y eritroblastos policromáticos) y un agrandamiento de bazo e incremento de la hematopoyesis extramedular, dependientes de la dosis. Estos efectos ocurrieron en un nivel de exposición sistémica comparable o inferior al que produce la dosis recomendada de 1.44 g/día de **Myfortic®** en pacientes con trasplante renal. La toxicidad preclínica del micofenolato sódico es coherente con los acontecimientos adversos observados en seres humanos expuestos al MPA, que ahora proporcionan datos de seguridad de mayor interés para la población de pacientes (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Las dosis orales únicas del MPA son moderadamente bien toleradas

en las ratas (DL₅₀ de 350-700 mg/Kg), bien toleradas en los ratones y monos (DL₅₀ de más de 1,000 mg/Kg), y extremadamente bien toleradas en los conejos (DL₅₀ de más de 6,000 mg/Kg). En un estudio teratológico del micofenolato sódico desarrollado en ratas, con dosis de tan solo 1 mg/Kg se observan malformaciones en las crías, incluyendo anoftalmia, exencefalia y hernia umbilical. La exposición sistémica a esta dosis representa unas 0.05 veces la exposición clínica que logra la dosis estudiada de 1.44 g de **Myfortic®** por día (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA). En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, el ácido micofenólico (como sal sódica) causó retrasos en el desarrollo (reflejo pupilar anormal en hembras y separación prepucial en machos) con la dosis más elevada de 3 mg/kg.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Myfortic®** debe ser iniciado y mantenido por expertos en trasplantes debidamente calificados.

Dosificación: ♦ La dosis recomendada es de 720 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,440 mg). ♦ Se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes con disfunción renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular <25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²). ♦ Experiencia escasa en niños.

En los pacientes con trasplante renal reciente (pacientes «*de novo*») el tratamiento con **Myfortic®** debe comenzar dentro de las 48 horas posteriores al trasplante quirúrgico. **Myfortic®** puede ser administrado con o sin alimentos.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Método de Administración: Las tabletas de **Myfortic®** no deberán de triturarse ni masticarse, con el fin de mantener la integridad de la cubierta entérica. Si por cualquier razón las tabletas de **Myfortic®** son trituradas, evite la inhalación del polvo y/o cualquier contacto con la piel o las mucosas.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han recibido reportes anecdóticos de sobredosis, deliberadas o accidentales, de **Myfortic®**, en los cuales no todos los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados. En los casos de sobredosis en los que se reportaron eventos adversos, los eventos se encuentran dentro del perfil de seguridad conocido para la clase de fármaco. Por consiguiente, una sobredosis de **Myfortic** puede ocasionar una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones incluyendo infecciones oportunistas, infecciones fatales y sepsis. Si se presentan discrasias sanguíneas (por ejemplo, neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos < 1.5 x 10³/μL o anemia) puede ser adecuado interrumpir o descontinuar **Myfortic®** (ver PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Aunque pueda utilizarse la diálisis para eliminar el metabolito inactivo MPAG, no se puede esperar que esta sirva para eliminar cantidades clínicamente significativas de la porción activa de MPA. Esto se debe en gran medida al elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del MPA, que es del 97%. Al interferir en la circulación entero-hepática del MPA, los secuestradores de ácido biliar, como la colestiramina, pueden reducir la exposición sistémica del MPA.

XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 20 ó 50 ó 100 ó 120 ó 250 tabletas de 180 mg ó 360 mg.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo, ni en la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Deleg. Coyoacán, Ciudad de México, México

XVI. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 070M2003 SSA IV

BSS: 30.Oct.2013

TN: 2013-PSB/GLC-0646-s

®Marca Registrada

NSS: 01.Nov.2013