

MANTENGA A SUS PACIENTES EN EL CAMINO DE LA EFICACIA SUPERIOR Y MÁXIMA PROTECCIÓN, UTILIZANDO LA TERAPIA ÓPTIMA DE ÁCIDO MICOFENÓLICO¹⁶

Beneficios GI²

Tolerabilidad^{3,4}

Eficacia superior^{5,6,21}

Sin interacción con IBPs*¹

NOVARTIS

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

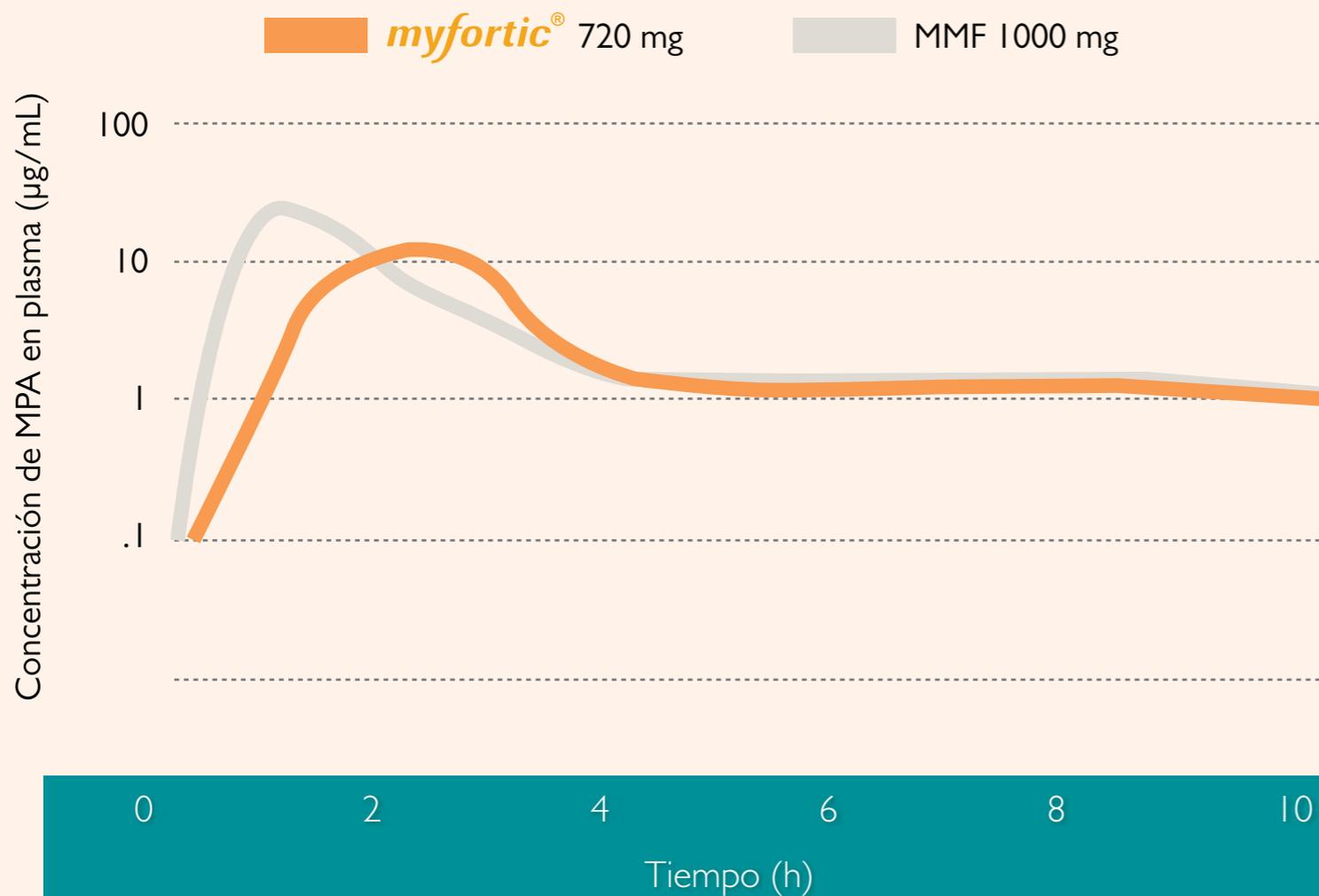
Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303



myfortic[®] ofrece una exposición equiparable al MPA en pacientes de trasplante renal^{1,2}

Tolerabilidad



El recubrimiento entérico de myfortic[®] permite la liberación retardada de MPA en el intestino delgado ofreciendo una exposición equivalente^{1,2}

Diseño de estudio: Estudio farmacocinético aleatorizado, cruzado, de dosis única, abierto, fase I, que evaluó la biodisponibilidad de myfortic[®] en 24 pacientes con trasplante renal estable de ambos sexos en el postoperatorio de, al menos, tres meses después de su primer o segundo trasplante renal.
Fuente: Arns, 2005^{1,2}

ABC: área bajo la curva | IBPs: inhibidores de la bomba de protones | MMF: micofenolato mofetilo | MPA: ácido micofenólico



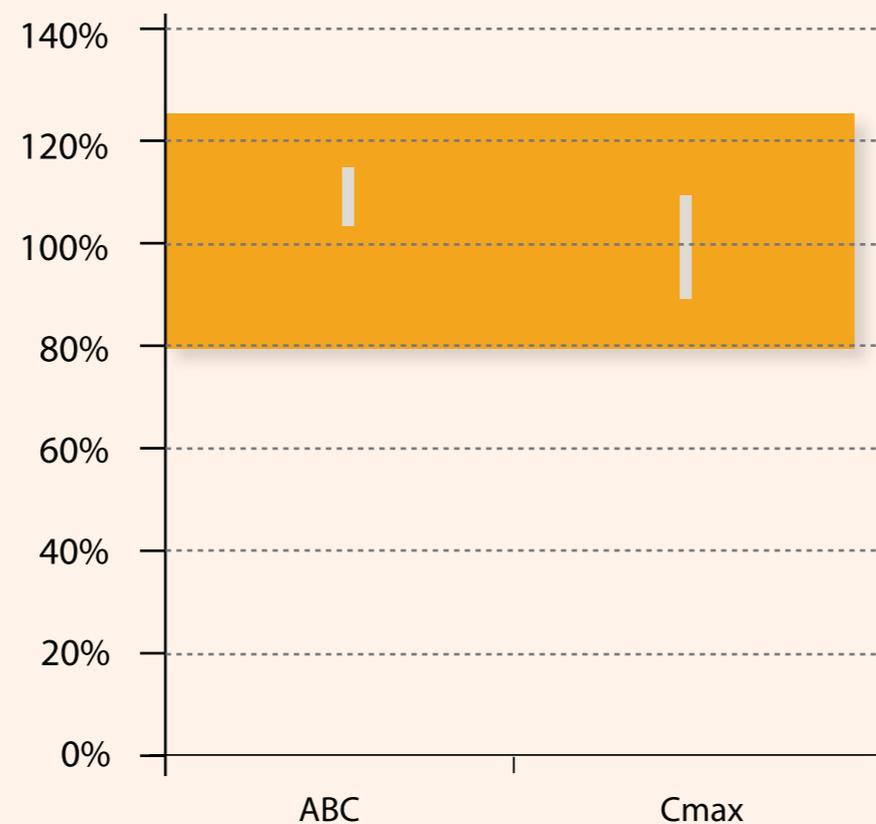
Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] es bioequivalente a MMF¹⁵

Tolerabilidad

Cociente de exposición a ácido micofenólico
myfortic[®] / MMF (IC 90%)



myfortic[®] ofrece el mismo nivel de exposición al ácido micofenólico que micofenolato mofetilo¹⁵

Meta-análisis de los datos farmacocinéticos de 82 pacientes trasplantados renales que recibieron MMF en 3 estudios clínicos pivotaes de *myfortic*[®]. Los resultados se muestran con un IC 90%. Se considera bioequivalencia si el cociente de los parámetros evaluados está entre 80% y 125%.
Fuente: Johnston, 2006¹⁵

IC: intervalo de confianza

MMF: micofenolato mofetilo

ABC: área bajo la curva

Cmax: concentración máxima

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303

Las dosis iniciales de MMF subdosifican hasta 35% de los pacientes con trasplante renal en el período inicial posterior al trasplante⁷

Tolerabilidad

Obtener la concentración terapéutica de MPA tempranamente reduce el riesgo de RACB⁸

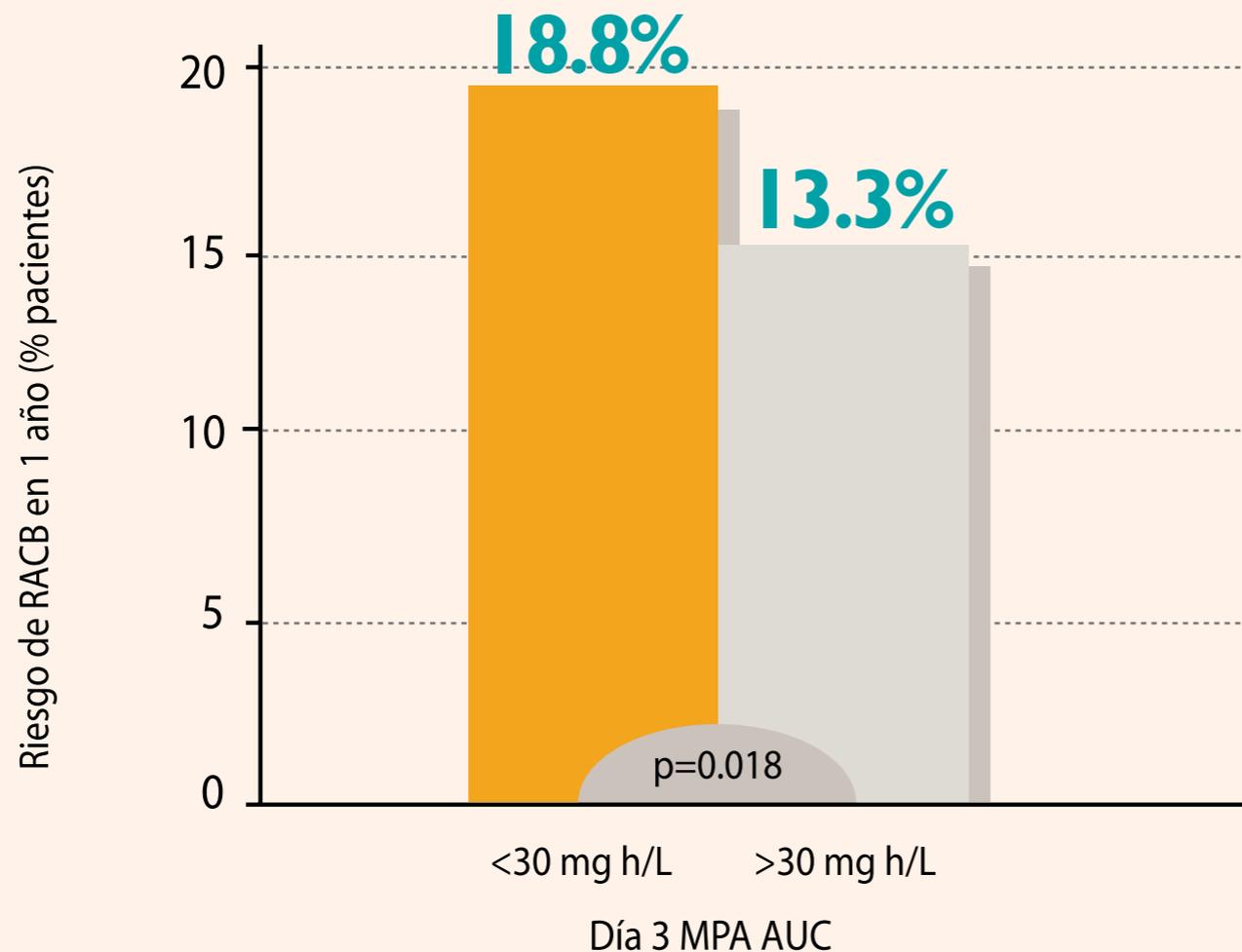


Gráfico elaborado a partir de los datos del estudio.

Diseño del estudio: multicéntrico, aleatorizado, con 901 pacientes receptores de trasplante renal en tratamiento con MMF en dosis fija o concentración controlada.

-Van Gelder T et al, 2008⁷

Hubo una relación significativa entre la exposición temprana de MPA después del trasplante y el RACB... resaltando la importancia de alcanzar concentraciones objetivo tan pronto como sea posible⁷

La exposición reducida a MPA puede ocurrir por varias razones:

- La coadministración de IBPs^{1,8}
- Las reducciones y suspensiones de dosis^{9,10}

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

RACB: rechazo agudo demostrado por biopsia

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

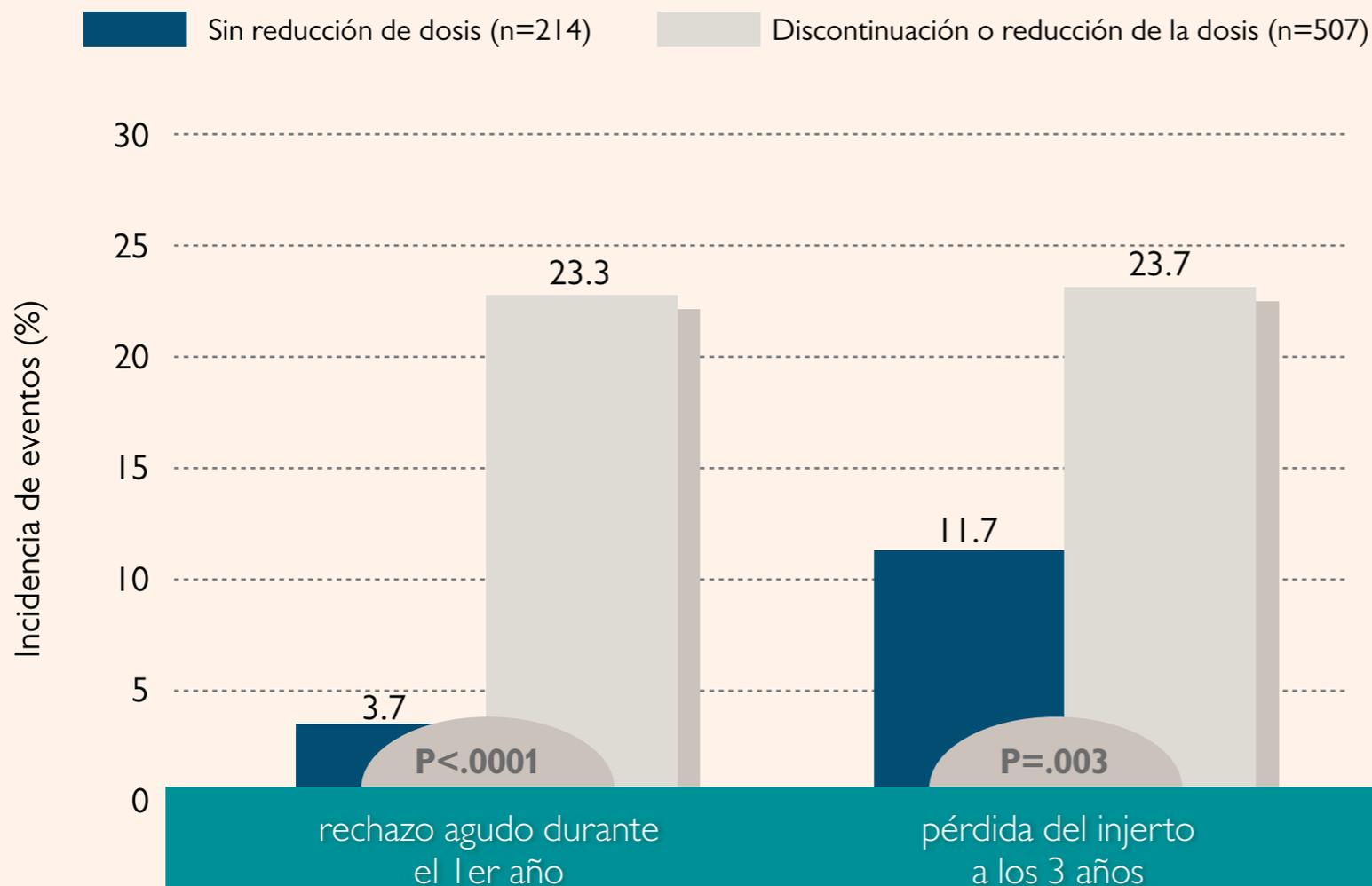
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



La exposición reducida a MMF debido a reducciones y suspensiones de dosis puede impactar la supervivencia del injerto a largo plazo⁹

Tolerabilidad



La reducción de dosis de MMF aumentó la incidencia de rechazo agudo y pérdida de injerto⁹

La pérdida de injerto en los primeros 3 años se duplicó en pacientes con reducciones de dosis de MMF en comparación con pacientes sin reducción de dosis⁹

Diseño de estudio: análisis retrospectivo, unicéntrico de 721 pacientes de trasplante renal quienes recibieron inmunosupresión usando MMF conjuntamente con ciclosporina y prednisona, en el que se analizaron los cambios en la dosificación de MMF en el primer año posterior al trasplante.

Fuente: Pelletier, 2003⁹

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

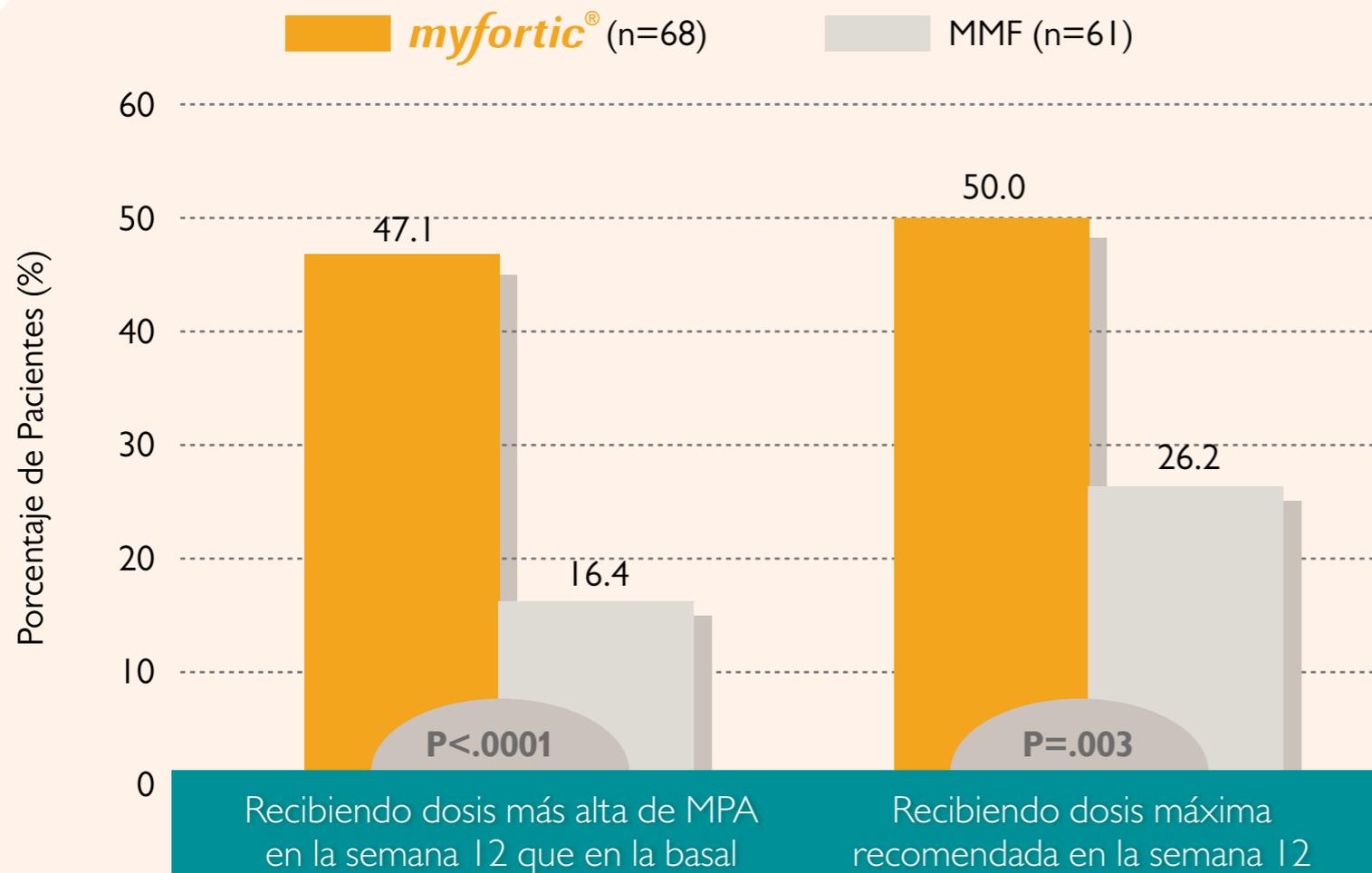
Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] permite tratamiento con dosis más altas de MPA³

Tolerabilidad



Más pacientes que cambiaron a *myfortic[®]* toleraron mayores dosis que aquellos que siguieron con MMF³

Gráfico elaborado a partir de los datos del estudio.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, con 129 pacientes trasplantados renales que presentaron complicaciones GI o necesitaron reducción previa de la dosis de MMF debido a eventos GI. Los pacientes continuaron con MMF o cambiaron para myfortic[®] y, en la semana 12, la dosis de MPA fue ajustada para su dosis máxima tolerada. El criterio de valoración primario de eficacia fue la proporción de pacientes que se mantuvieron durante las 12 semanas con dosis de myfortic[®] > 180 mg/día o dosis de MMF > 250 mg/día, más alta que en la asignación aleatoria.

Fuente: Shehata, 2009.¹⁰

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

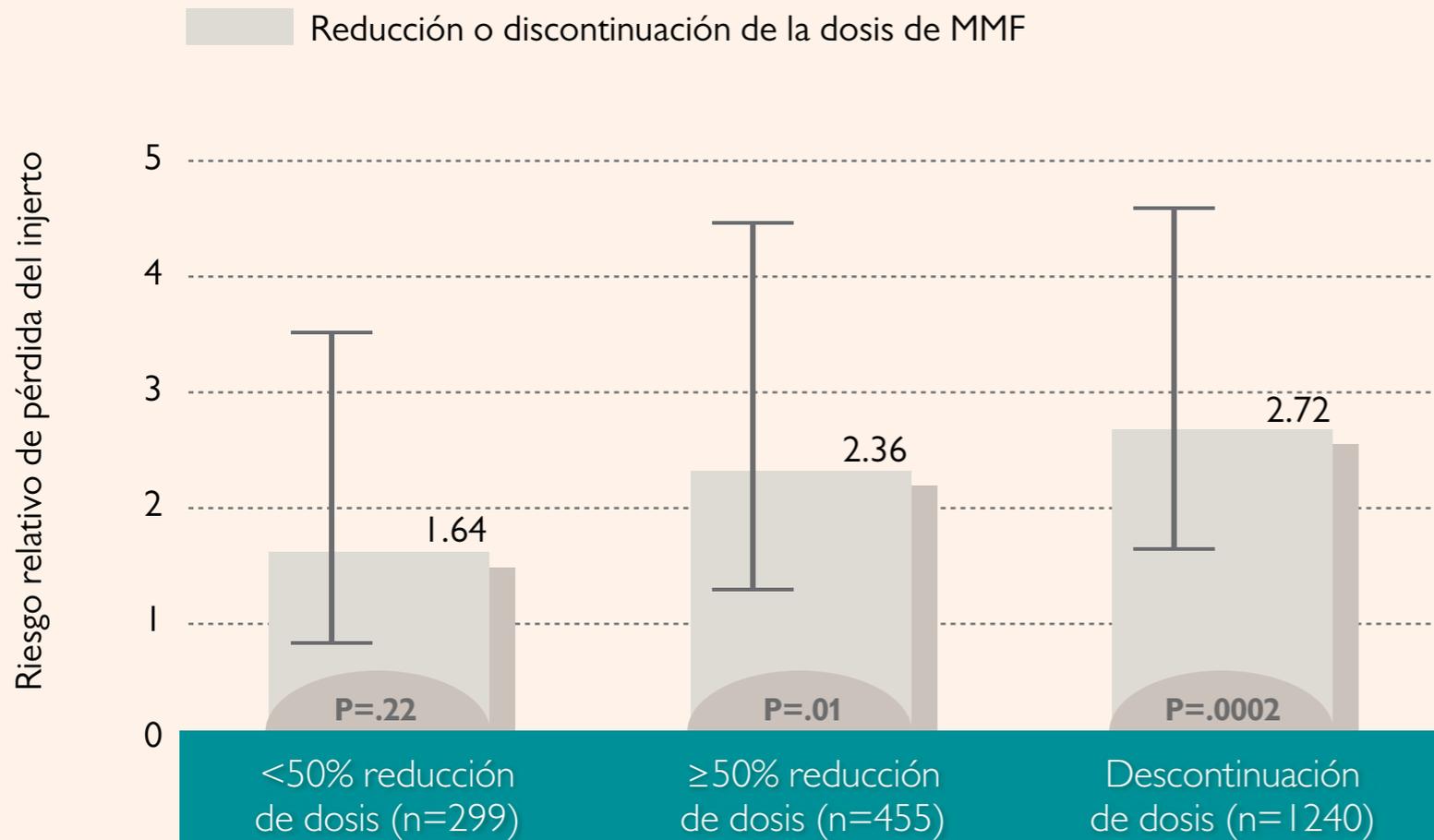
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



La reducción y/o suspensión de dosis de MMF incrementa el riesgo de falla del injerto¹⁰

Tolerabilidad



El riesgo de falla del injerto se incrementa casi tres veces con el aumento de las reducciones de dosis y/o discontinuaciones¹⁰

Diseño de estudio: utilizando datos del registro renal de Estados Unidos, se identificaron 3675 pacientes (edad ≥ 18) que cumplían con los siguientes criterios para inclusión en el estudio: 1) recibieron un primer trasplante de riñón simple; 2) se les había diagnosticado una complicación GI; 3) se les había indicado MMF al momento del primer diagnóstico GI; y 4) tenían a Medicare como su aseguradora principal. El resultado principal fue disfunción del injerto, identificada como pérdida del injerto, regreso a diálisis o muerte.

Fuente: Bunnapradist, 2006¹⁰



Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

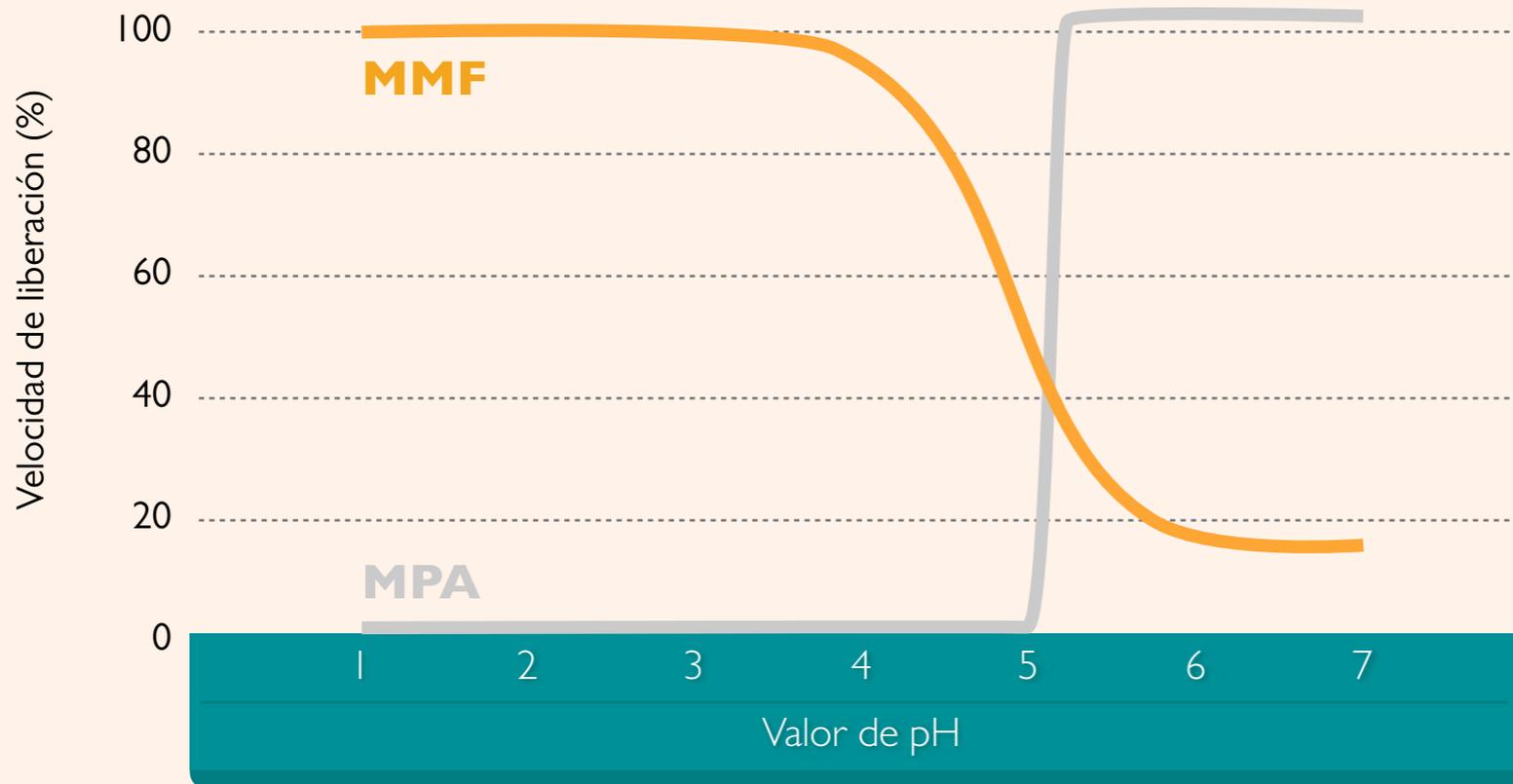
Clave Sector Salud
5303



La coadministración de MMF con IBPs puede conducir a una exposición reducida del MPA¹

SIN INTERACCIÓN CON LOS IBPs

Solubilidad de MMF en función del valor de pH



Gran parte de los pacientes trasplantados toman IBPs, los cuales elevan el pH del estómago a más de 4 por aproximadamente 10 horas.^{13,14}

Un pH mayor a 4 disminuye considerablemente la capacidad de disolución de MPA en el estómago, comprometiendo su absorción¹

Fuente: Modificado según Rupprecht¹ K et al. Congresos ERA-EDTA y DGFN 2010, Múnich, #Sa649.

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

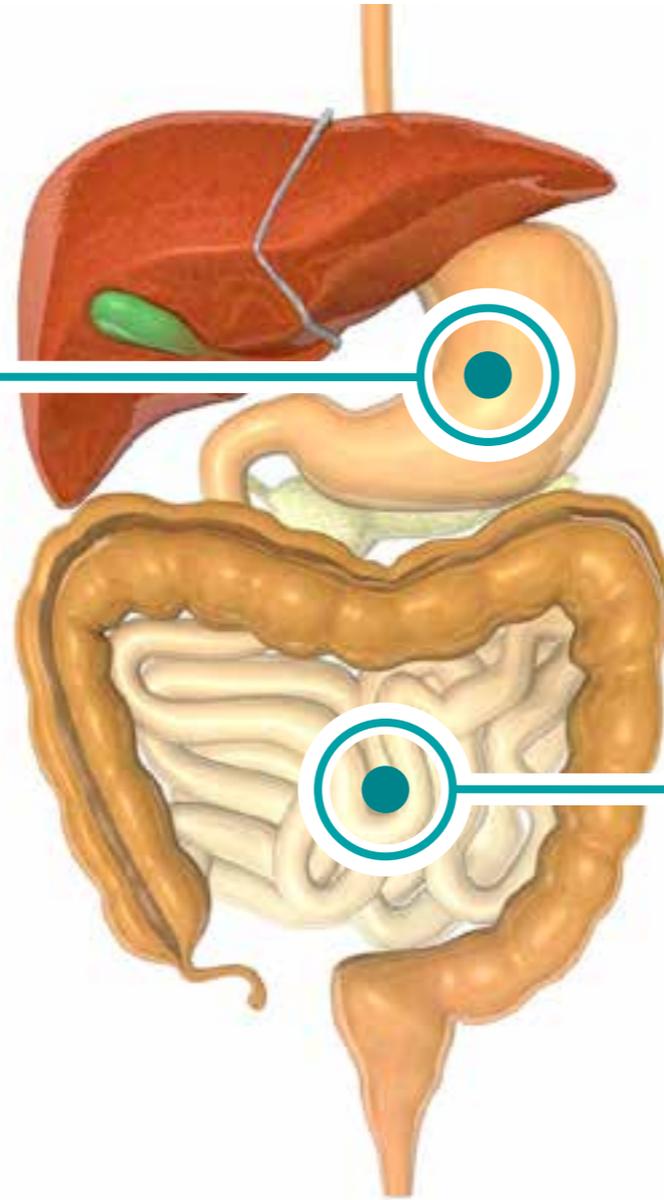


La absorción de MMF depende del pH del estómago , mientras que la de **myfortic**[®] depende del pH intestinal ^{12, 18}

SIN INTERACCIÓN CON LOS IBPs

MMF se libera en pH < 3 ¹⁸

Los IBPs pueden aumentar el pH gástrico a >4 ^{4,19}



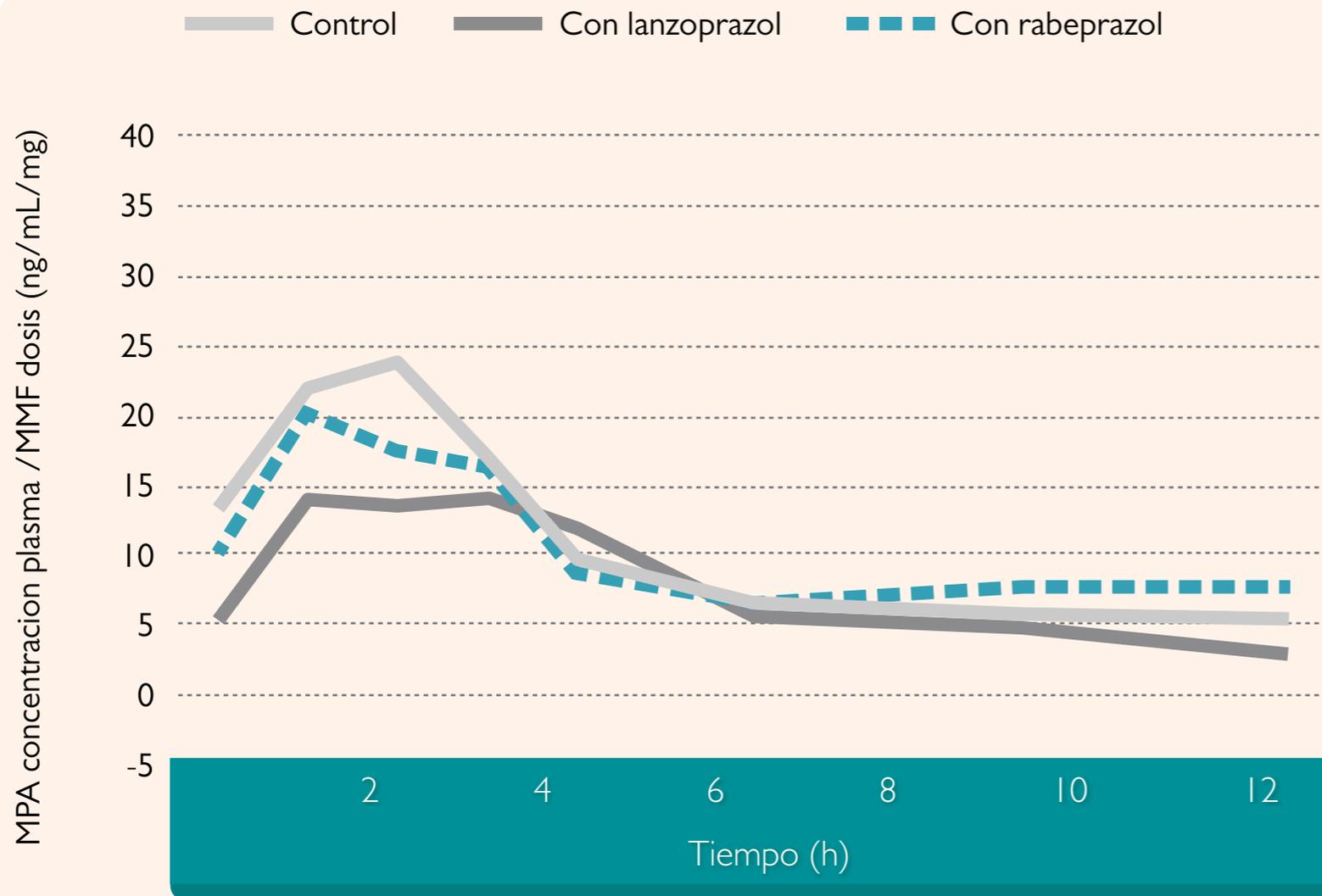
myfortic[®] es absorbido en el intestino con pH 5,5 ¹²

MMF se disuelve solamente en condiciones ácidas ³



La coadministración de MMF con inhibidores de bomba de protones (IBPs) puede reducir la exposición al MPA⁸

SIN INTERACCIÓN CON LOS IBPs



Los pacientes de trasplante renal que reciben lanzoprazol o rabeprazol (ambos IBPs) pueden experimentar interacciones considerables con su terapia de MMF⁸

La co-administración de MMF con lanzoprazol redujo significativamente la concentración en plasma de MPA.⁸

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo de 61 receptores de trasplante renal divididos en 3 grupos. Cada grupo recibió MMF, tacrolimus y corticosteroides conjuntamente con 30mg de lanzoprazol (n=22), 10mg de rabeprazol (n=17), o retiro de PPIs 6 meses después del trasplante (n=22). La dosis inicial de MMF fue ajustada a 1.5 o 2 g/día.

Fuente: Miura, 2008⁸

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

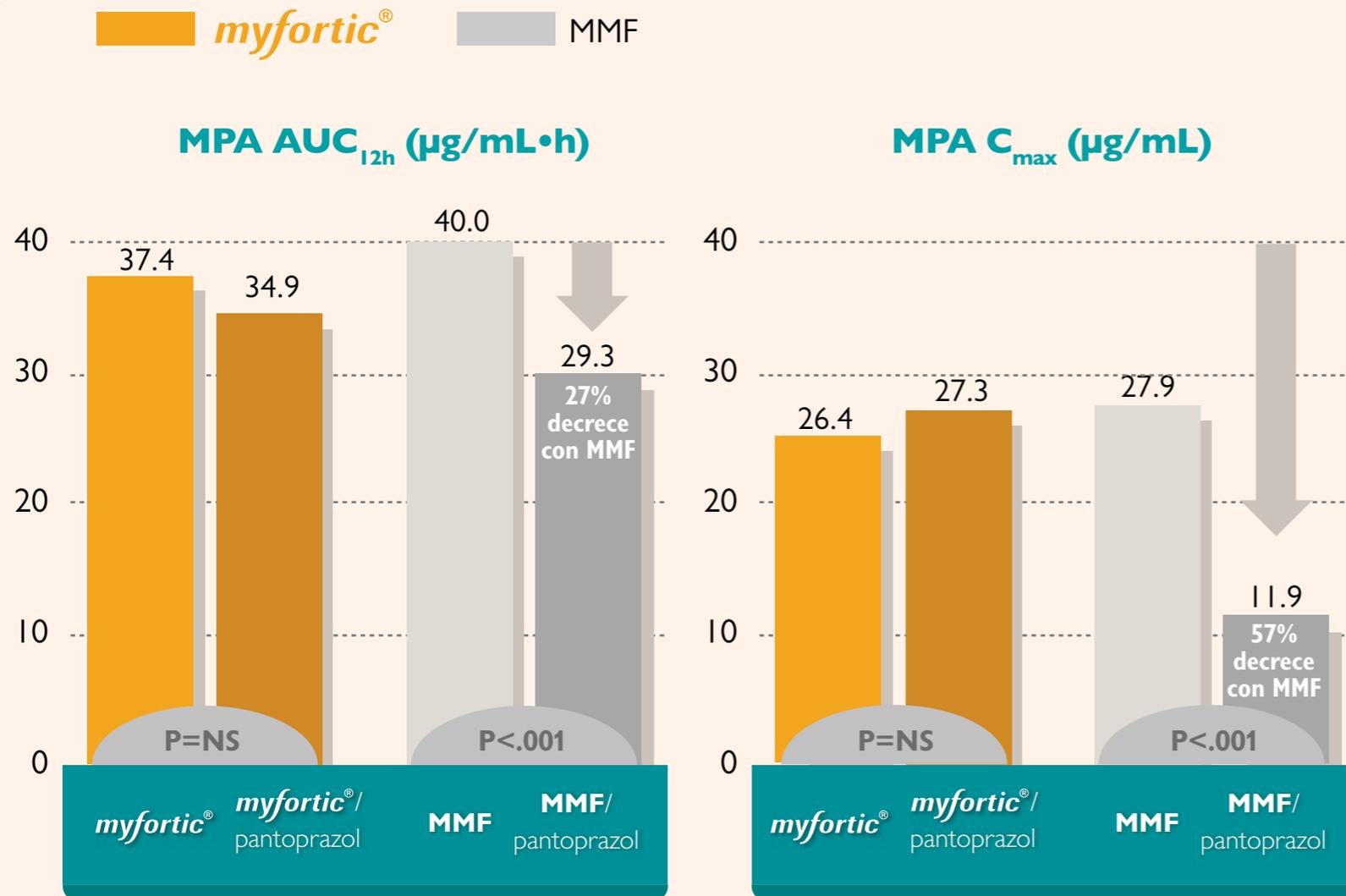


Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] no mostró interacción con IBP²⁰

SIN INTERACCIÓN CON LOS IBPs



myfortic[®] mantuvo la farmacocinética óptima del MPA cuando se administró con pantoprazol, a diferencia del MMF¹

Diseño de estudio: Estudio aleatorizado, de dosis única y crossover en voluntarios sanos (n=12) que investigó los efectos de myfortic[®] (720mg) o MMF (1000mg) coadministrados con pantoprazol (un IBP) sobre la biodisponibilidad del MPA.
Fuente: Rupprecht, 2009¹

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

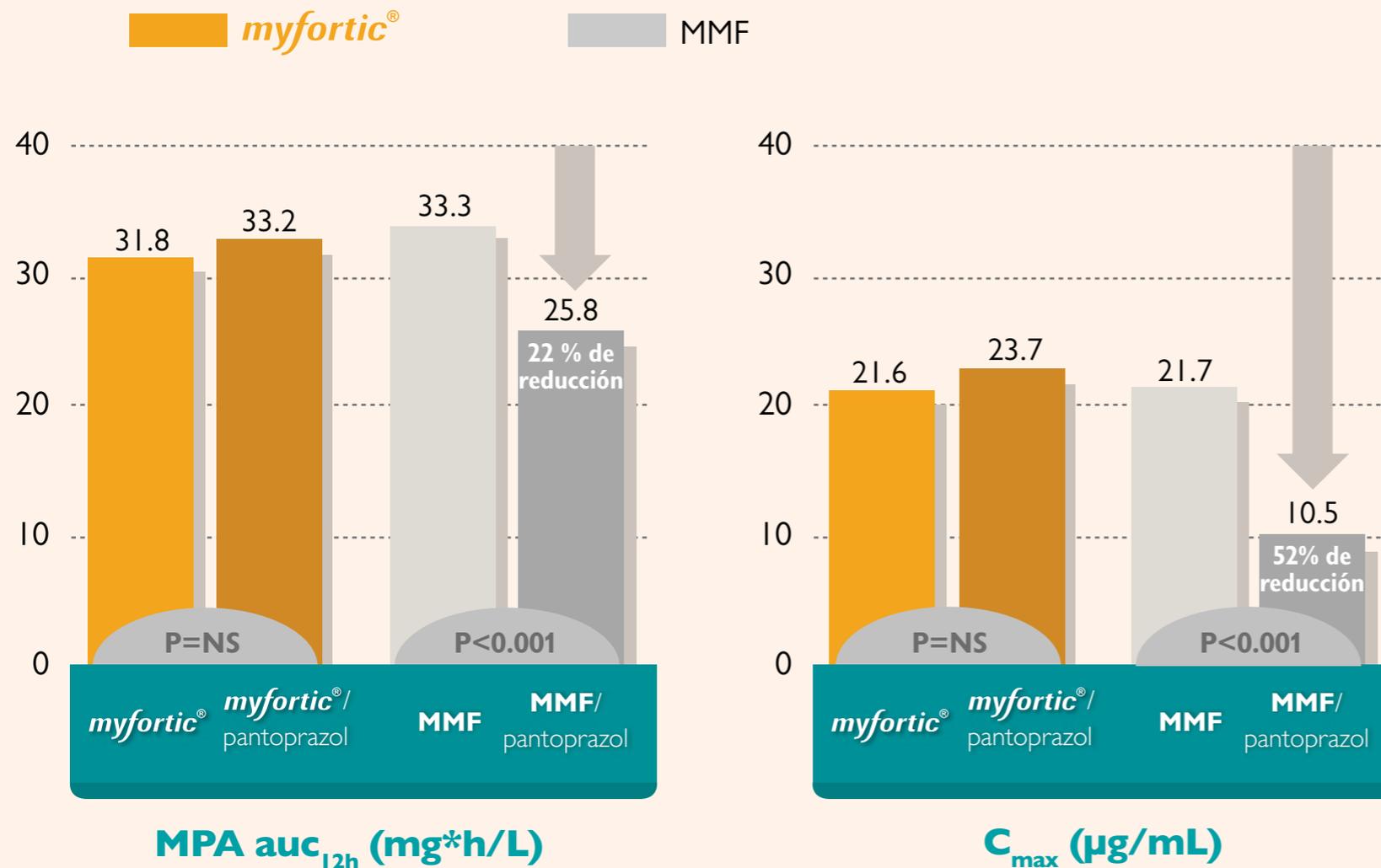
myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic® no mostró interacción con IBPs ²⁰

SIN INTERACCIÓN CON LOS IBPs



myfortic® mantuvo la farmacocinética del MPA cuando fue administrado en conjunto con IBP en voluntarios sanos ²⁰

Gráfico elaborado a partir de los datos de estudio.

Diseño de estudio: Estudio aleatorizado, dosis única, cruzado, con voluntarios sanos (N=12) que investigó los efectos de myfortic® (720mg) o MMF (1000mg) administrados concomitantemente con pantoprazol sobre la biodisponibilidad del MPA.

Fuente: Kees MG et al, 2011²²

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

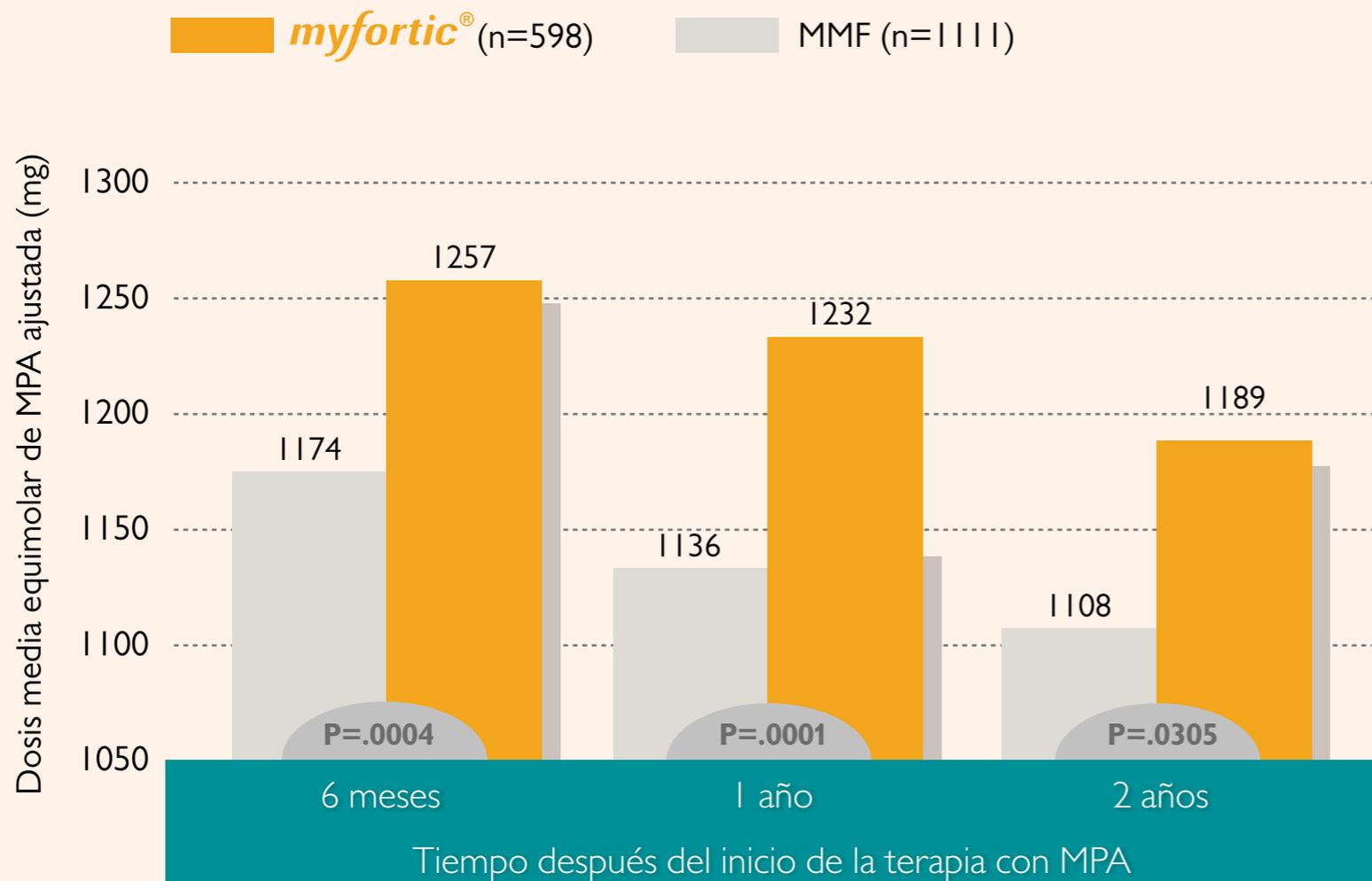
Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



myfortic[®] está asociado a una mayor exposición al MPA comparado con MMF⁵

EFICACIA SUPERIOR



myfortic[®] logró significativamente menos reducciones de dosis versus MMF⁵

myfortic[®] se asoció con una mayor dosis equimolar ajustada de MPA a los 6 meses, 1 año y 2 años con respecto a MMF (P<.05 para todos los puntos temporales)⁵

Gráfico elaborado a partir de los datos del estudio.
 Diseño de estudio: centro único, análisis retrospectivo de 1709 receptores de trasplante renal de novo en tratamiento con myfortic[®] o MMF.
 Fuente: Sollinger, 2010⁵

RADB: rechazo agudo demostrado por biopsia | MMF: micofenolato mofetilo | MPA: ácido micofenólico



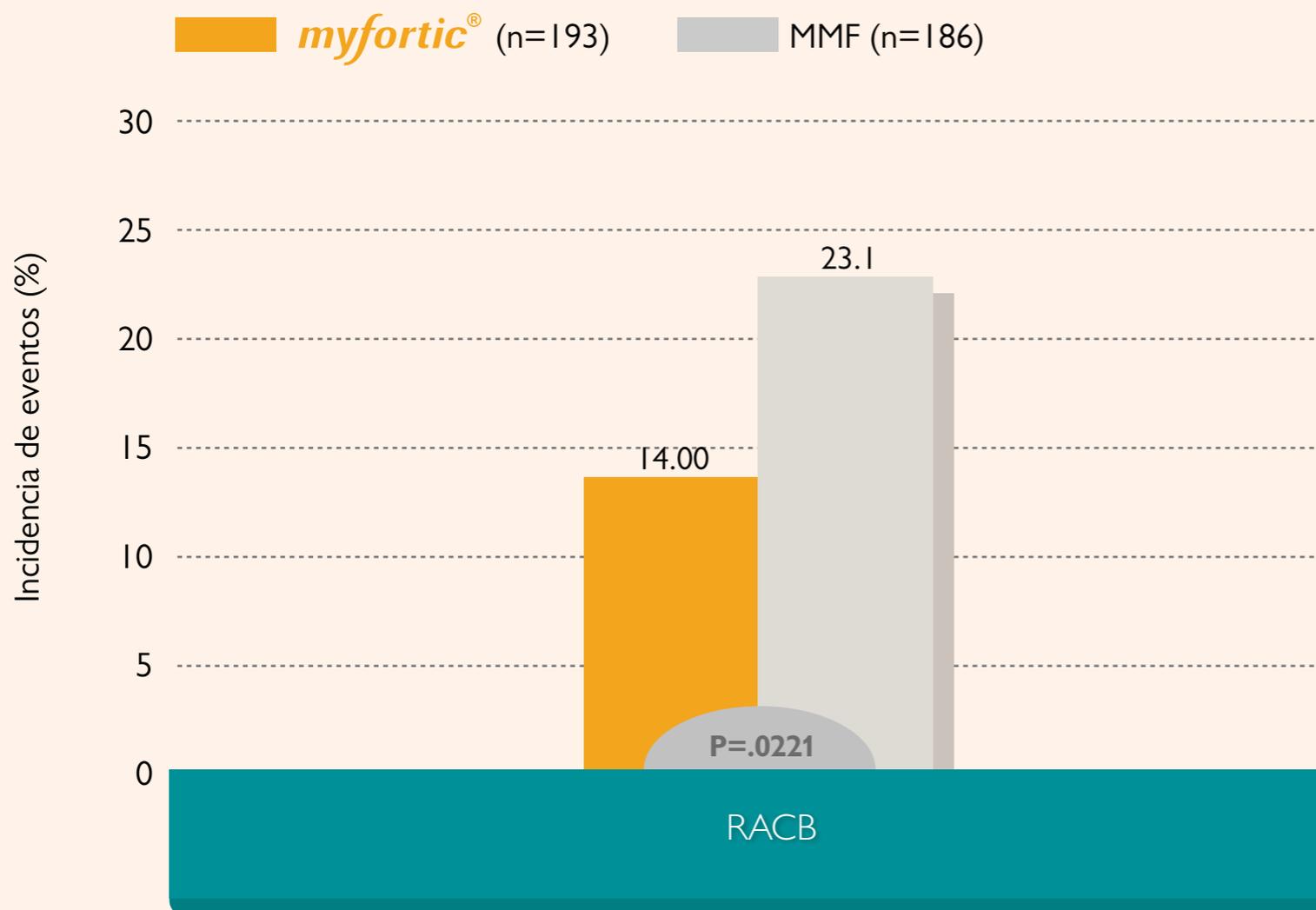
Ácido Micofenólico
 Tabletas
 Liberación retardada
 Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
 5303**



myfortic[®] ofrece eficacia superior vs MMF probada en la prevención del RACB⁶

EFICACIA SUPERIOR



En un estudio de cohorte retrospectivo, myfortic[®] demostró mayor eficacia en la prevención del rechazo agudo demostrado por biopsia (RACB) que MMF⁶

Diseño de estudio: Estudio de cohorte retrospectivo de 379 receptores de trasplante renal de novo de 2 hospitales que recibían myfortic[®] o MMF. Los datos de 2001 a 2007 fueron recopilados desde el momento de la hospitalización hasta tres meses post trasplante.
Fuente: Cooper, 2009⁶

MMF: micofenolato mofetilo

RACB: rechazo agudo demostrado por biopsia

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

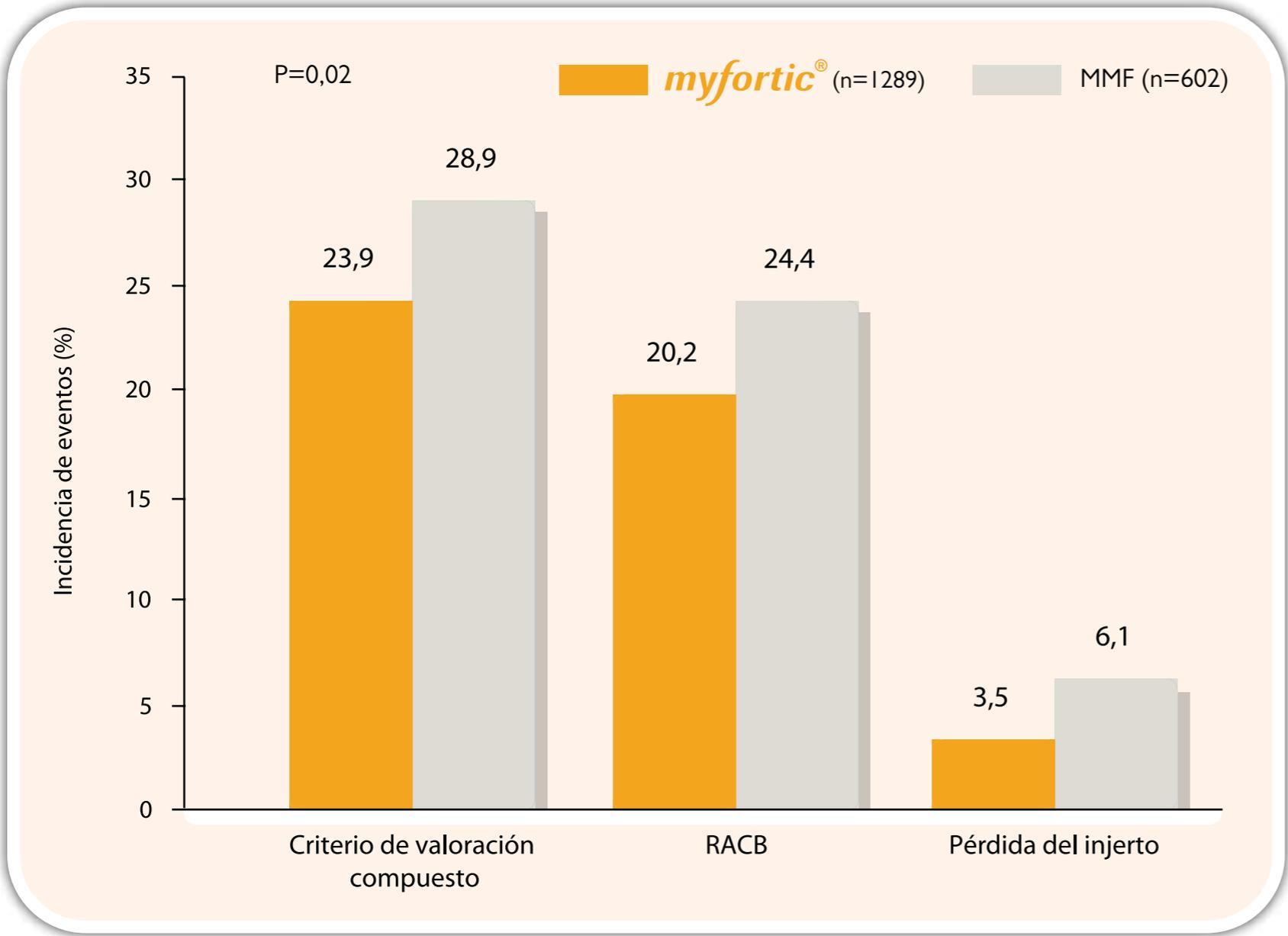
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



myfortic[®] demostró eficacia superior en la prevención del RACB y pérdida del injerto²¹

EFICACIA SUPERIOR



Diseño del estudio: análisis agregado de 4 estudios multicéntricos con 1.891 pacientes receptores de trasplante renal de novo tratados con myfortic[®] o MMF.

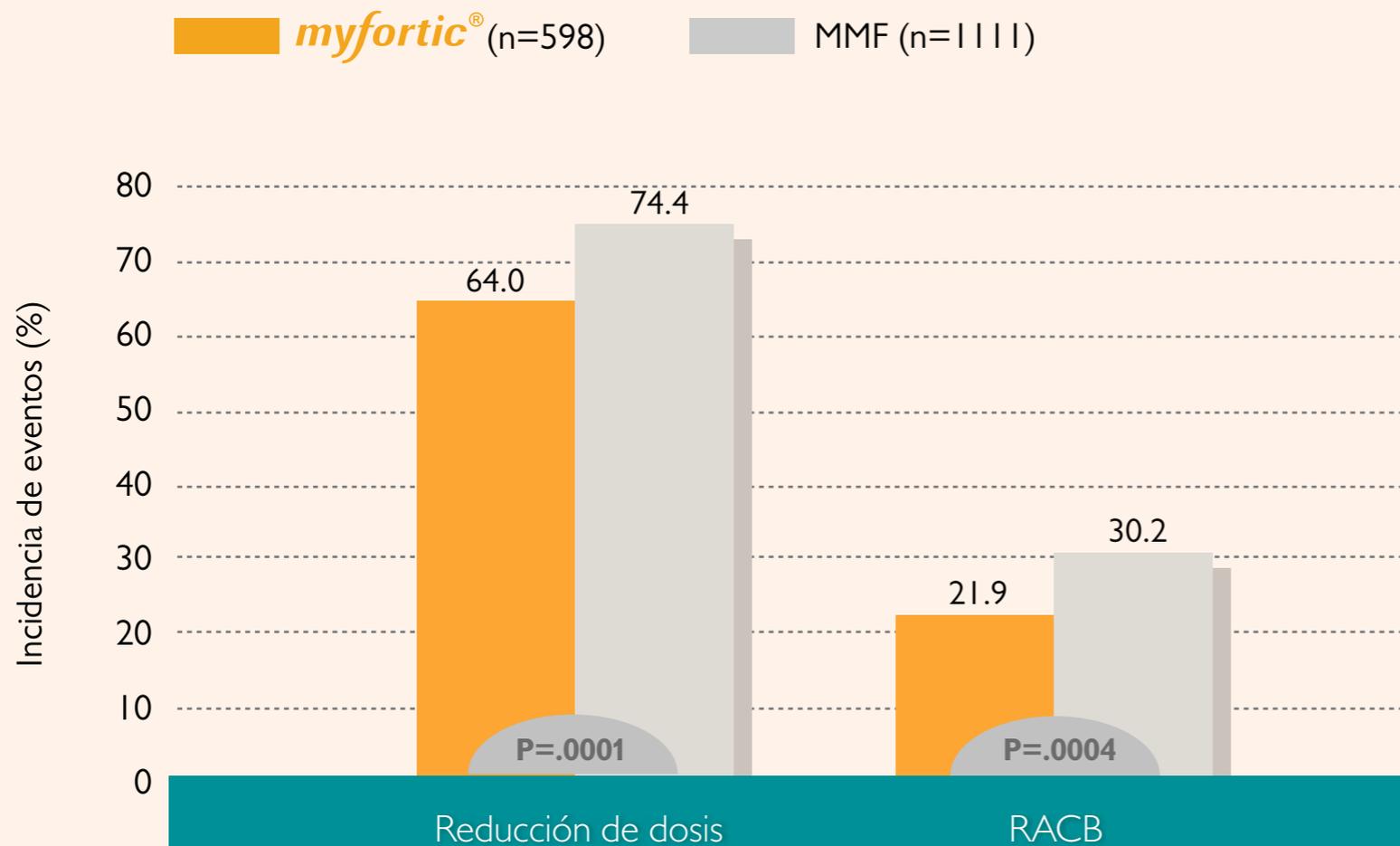
Fuente: Salvadori, 2010²

MMF: micofenolato mofetilo

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV
Clave Sector Salud 5303

myfortic[®] ofrece eficacia superior y menos reducciones de dosis⁵

EFICACIA SUPERIOR



myfortic[®] logró significativamente menos RACBs, con menos reducciones de dosis versus MMF⁵

Diseño de estudio: Análisis retrospectivo, unicéntrico, no ajustado, de 1709 pacientes de trasplante renal de novo que recibían myfortic[®] ó MMF.
Fuente: Sollinger, 2010⁵

RACB: rechazo agudo demostrado por biopsia

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

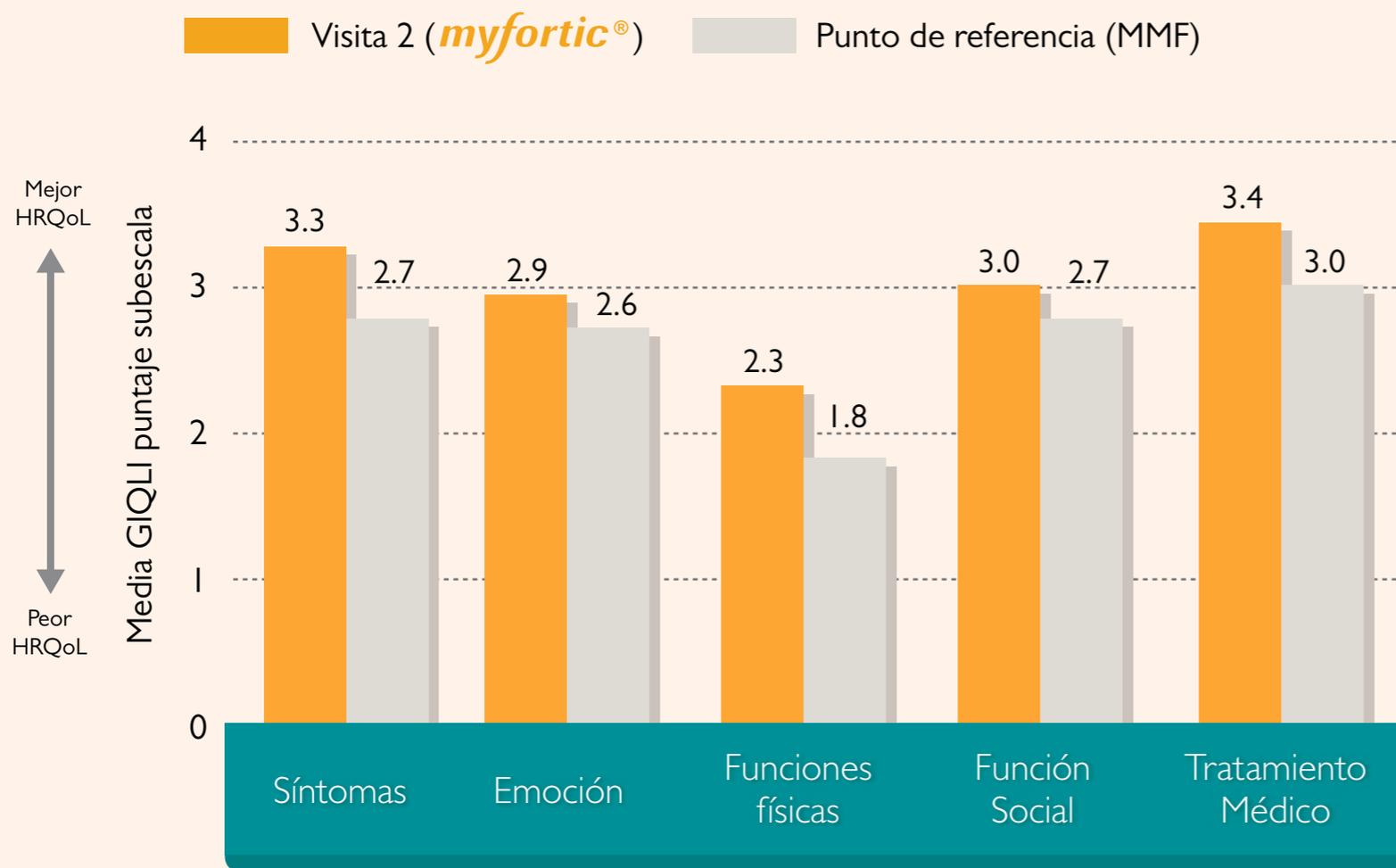
Clave Sector Salud
5303



myfortic[®] demostró mejoría en la calidad de vida relacionada a eventos gastrointestinales²

BENEFICIOS GI

P<.0001 para todas las subescalas versus el punto de referencia



Una diferencia de 0.2 a 0.5 es indicativa de relevancia clínica, según se define por la diferencia de importancia mínima. n=177

myfortic[®] logró una mejoría significativa en todas las puntuaciones de subescalas del índice de Calidad de Vida Gastrointestinal (GIQLI) después de la conversión de MMF²

Diseño de estudio: En un estudio longitudinal, multicéntrico, abierto y prospectivo, 177 pacientes de trasplante renal tratados con MMF con molestias GI se cambiaron a una dosis esquimolar de *myfortic*[®]. Los restantes 101 pacientes sin molestias GI se mantuvieron con MMF. Se evaluaron los síntomas GI de los pacientes y su calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)

Fuente: Chan, 2006²

GI: Gastrointestinales | MMF: micofenolato mofetilo

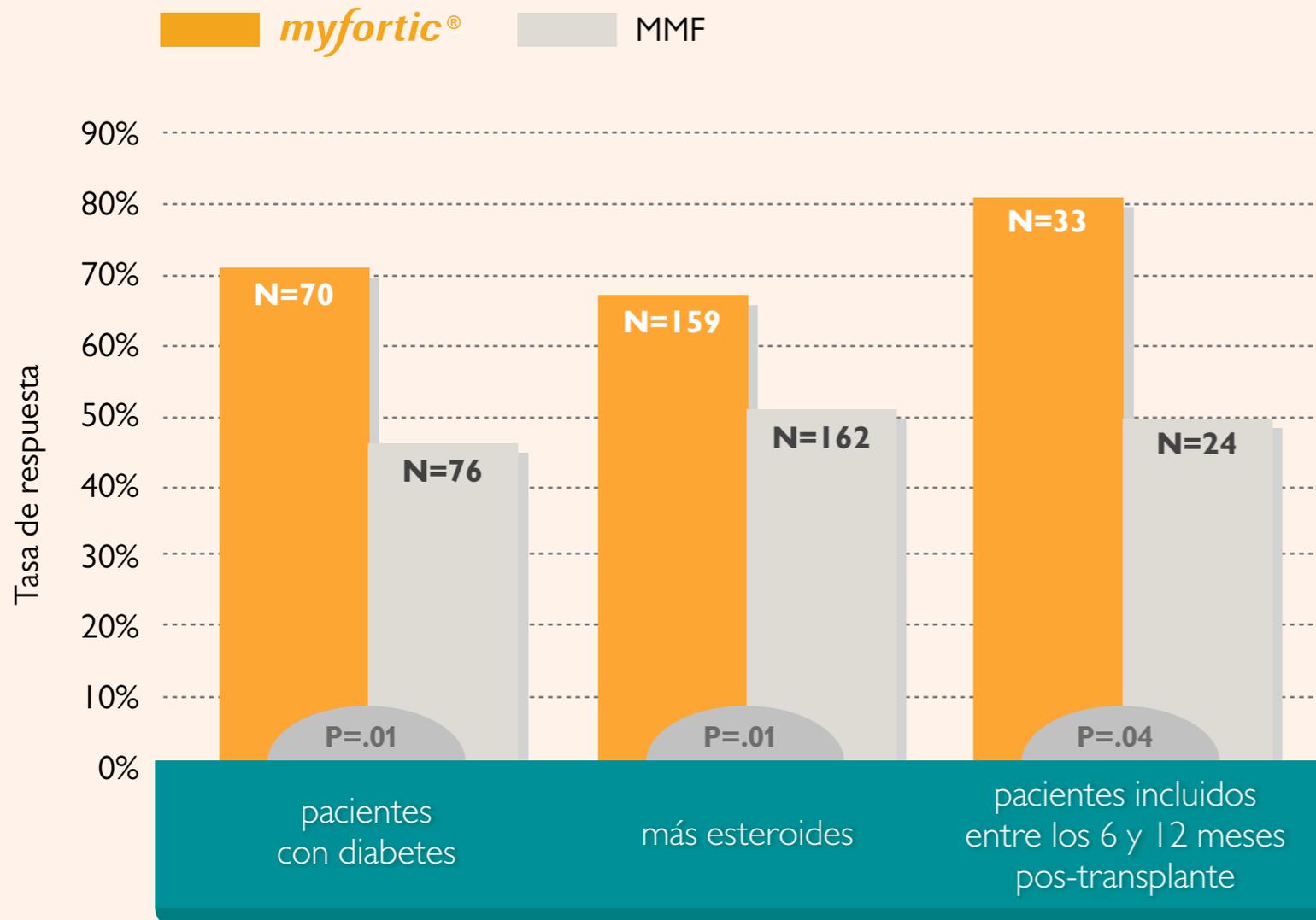


Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] es bien tolerado y mejora la calidad de vida^{1,2}

BENEFICIOS GI



Los pacientes con síntomas GI asociados a MMF y que se cambiaron a myfortic[®] mostraron mejor tolerabilidad GI^{1,2}

Estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, en el que 396 pacientes trasplantados renales con síntomas gastrointestinales que recibían MMF + inhibidor de calcineurina ± esteroides fueron asignados a una dosis equimolar de myfortic[®] + placebo de MMF (n=199) o continuaron en tratamiento con MMF + placebo de myfortic (n=197) y seguidos durante 4 semanas. El desenlace primario fue el cambio en la escala de valoración de síntomas gastrointestinales (diferencia > o = 0.3). Tomado de Langone y cols, Transplantation 2011.¹⁹

EAs: eventos adversos | GI: gastrointestinales | MMF: micofenolato mofetilo

myfortic
 Ácido Micofenólico
 Tabletas
 Liberación retardada
 Reg. No. 070M2003 SSA IV
**Clave Sector Salud
 5303**



El monitoreo terapéutico del medicamento no es necesario con **myfortic**[®] ||

MONITOREO TERAPÉUTICO

El Grupo de Consenso de la Transplantation Society (TTS) sobre Monitoreo Terapéutico de Medicamentos (TDM, por sus siglas en inglés) del MPA no recomienda el uso de TDM^{||}



“...el uso rutinario general de Monitoreo Terapéutico de Medicamentos para MPA en trasplante de órganos sólidos no puede recomendarse con base en la evidencia disponible”.

-Kuypers et al, 2010^{||}

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA Myfortic® **II. DENOMINACIÓN GENÉRICA** Ácido Micofenólico **III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Forma Farmacéutica Tabs Liberación Retardada. 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** • Aumento del riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, especialmente de la piel. • Sobre supresión del sistema inmune con una mayor susceptibilidad a infecciones. • Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y la aplasia de células rojas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Los pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo deben ser tratados con precaución. • Los pacientes con deficiencia rara hereditaria de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) no deben usar Myfortic®. • Los pacientes deben ser instruidos para reportar cualquier signo de depresión de la médula ósea. • Se debe realizar un recuento sanguíneo completo en forma regular para monitorear la neutropenia. • Riesgo incrementado de malformaciones congénitas si se utiliza durante el embarazo. • Las mujeres en edad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz. • La terapia de Myfortic® no deberá ser iniciada hasta que se tenga disponible una prueba de embarazo con resultado negativo. • Myfortic® no deberá ser utilizado en el embarazo a menos de que sea necesario. • Los pacientes masculinos deberán usar condón y su pareja un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Myfortic®. • Myfortic® no deberá usarse en madres en periodo de lactancia. • Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas. **VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA** Mujeres en edad de procrear 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 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 la exposición), en comparación con el porcentaje de 4 a 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 esta 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 de 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 Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad). Se recomienda no iniciar el tratamiento con Myfortic® hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Myfortic® sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para éstas sobrepasan el posible riesgo fetal. Se debe indicar a las pacientes que consulten a su médico de inmediato si quedan embarazadas. Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes de instaurar el tratamiento con Myfortic®, durante dicho tratamiento y durante las seis semanas posteriores a la interrupción del mismo (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). 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** Entre las reacciones adversas registradas durante la administración de Myfortic® en asociación con ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides figuran: Muy frecuentes: viosis, bacteriosis y micosis, diarrea y leucopenia. Frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores, neumonía, anemia, trombocitopenia, cefalea, tos, distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces blandas, náuseas, vómitos, fatiga, fiebre, anomalías en las pruebas de la función hepática, creatinemia elevada. Poco frecuentes: infección de heridas, septicemia, osteomielitis, linfocel, linfopenia, neutropenia, linfadenopatía, temblor, insomnio, congestión pulmonar, sibilancias, dolor abdominal a la palpación, pancreatitis, eructos, halitosis, íleo, esofagitis, úlcera péptica, subileo, hemorragia gastrointestinal, sequedad de boca (xerostomía), úlcera labial, obstrucción del conducto parotídeo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hiperplasia gingival, peritonitis, síndrome pseudogripal, edema en extremidades inferiores, dolor, escalofríos, debilidad, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, equimosis, taquicardia, edema pulmonar, conjuntivitis, visión borrosa, dolor de espalda, calambres musculares, papiloma cutáneo, carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi, trastorno linfoproliferativo, carcinoma epidermoide, sueños anómalos, percepción delirante, hematuria, necrosis de los túbulos renales, estenosis uretral. Frecuencia Desconocida: rash. Se atribuyen a los derivados del ácido micofenólico las reacciones adversas siguientes, como efectos de clase farmacológica: colitis, esofagitis, gastritis, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo, infecciones graves, neuropatía asociada al poliovirus (especialmente el virus BK), neutropenia, pancitopenia. Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y de aplasia de células hemáticas. **IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** • No se deben de administrar vacunas vivas. • Precaución con el uso concomitante de colestiramina y fármacos que interfieren con la circulación entero hepática. • Precaución con el uso concomitante de aciclovir, ganciclovir, y anticonceptivos orales. • Precaución con el uso concomitante de antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio. En un estudio farmacocinético no se ha demostrado ninguna interacción con el uso de pantoprazol. • No se debe usar azatioprina concomitantemente con Myfortic® puesto que no se ha estudiado la interacción. • La concentración sistémica de Myfortic® puede cambiar cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus, y viceversa. **X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Carcinogénesis, Mutagénesis, Infertilidad. 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 tumorigénico. 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 tumorigénico. 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 Cmax) 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. • La dosis recomendada es de 720 mg administrada 2 veces al día (dosis diaria de 1,440 mg). • Deberá darse seguimiento estricto en los pacientes con alteración de la función renal crónica severa (tasa de filtración glomerular <25 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²). • Existe experiencia muy limitada de uso en niños. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Oral. Precauciones de la 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 supresión 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 sección de 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** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, ni en la lactancia. Literatura exclusiva para médicos **XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A. DE C.V.** La Candelaria No. 186, Local A, Col. Atlántida, C.P. 04370, Deleg. Coyoacán, D.F., México. **XVI. NÚMERO DE REGISTRO** Reg. No. 070M2003 SSA IV CDS/BBSS: 18.Jul.2011 NPI: 10.Sep.2012 TN:2011-PSB/GLC-0433-s

myfortic®

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303



myfortic[®] Demostró eficacia superior en la prevención del RACB y pérdida del injerto^{5,6}

PERFILES DE PACIENTES



M.F.D.,
28 años, femenino

- DVNR - marido 36 años
- IRC debido a Lupus Eritematoso Sistémico

Las fotografías utilizadas no corresponden a pacientes reales.
Perfil del paciente ficticio, elaborado a partir de datos de los estudios clínicos citados en este material.

IRC: insuficiencia renal crónica

DVNR: donante vivo no relacionado

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



Obtener la concentración terapéutica de MPA tempranamente reduce el riesgo de RACB⁷

PERFILES DE PACIENTES



L.T.G.,
35 años, masculino

- Se mantuvo con hemodiálisis por 4 años debido a IRC por DM
- Receptor de trasplante renal (Tx) de donante fallecido
- En tratamiento con IBP

Las fotografías utilizadas no corresponden a pacientes reales.
Perfil del paciente ficticio, elaborado a partir de datos de los estudios clínicos citados en este material.

IRC: insuficiencia renal crónica

DM = diabetes mellitus

IBP = inhibidor de la bomba de protones

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] permite tratamiento con dosis más altas de MPA³

PERFILES DE PACIENTES



A.G.S., 18 años, masculino

- GNFS, 7 transfusiones sanguíneas
- Receptor de trasplante renal de donante fallecido con 35 años
- IS inicial: INC + MMF + prednisona + inducción con basiliximab
- Reducción de la dosis de MMF debido a diarrea

Las fotografías utilizadas no corresponden a pacientes reales.
Perfil del paciente ficticio, elaborado a partir de datos de los estudios clínicos citados en este material.

MMF = micofenolato de mofetilo

IS = inmunosupresión

CNI = inhibidor de calcineurina

GNFS = Glomerulonefritis focal y segmentaria

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] permite tratamiento con dosis más altas de MPA³

PERFILES DE PACIENTES



R.P.L.,
55 años, masculino

- IRC debido a hipertensión arterial
- 2° trasplante renal

Las fotografías utilizadas no corresponden a pacientes reales.
Perfil del paciente ficticio, elaborado a partir de datos de los estudios clínicos citados en este material.

IRC: insuficiencia renal crónica

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

myfortic[®] es bien tolerado y puede mejorar la calidad de vida²

PERFILES DE PACIENTES



M.F.D., 28 años, femenino

- Receptora de trasplante renal hace 2 años
- Diabética no insulino dependiente
- 2 hijos
- Donante: esposo, 45 años
- IS inicial: INC + MMF + prednisona + inducción con asiliximab
- Frecuentes reducciones de dosis de MMF debido a diarrea

Las fotografías utilizadas no corresponden a pacientes reales.
Perfil del paciente ficticio, elaborado a partir de datos de los estudios clínicos citados en este material.

IRC: insuficiencia renal crónica

DVNR: donante vivo no relacionado

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303



Mantenga a sus pacientes en el camino de la eficacia superior y máxima protección utilizando la terapia óptima de ácido micofenólico¹⁶

RECORDACIÓN

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**



myfortic[®] ofrece más a lo largo del camino de la eficacia y máxima protección^{3,5,16}

RECORDACIÓN

Elija **myfortic**[®] para la terapia óptima con MPA, en pacientes trasplantados renales *de novo* o en mantenimiento:²

- **myfortic**[®] y MMF proporcionan una exposición al MPA similar en pacientes de trasplante renal¹²
- La farmacocinética del MPA y **myfortic**[®] no se afecta cuando se coadministra con IBPs¹
- **myfortic**[®] permite a pacientes en mantenimiento que abandonaron el MMF lograr un incremento en la dosis de MPA³
- **myfortic**[®] mantiene la dosificación recomendada⁴
- **myfortic**[®] ofrece eficacia superior, menores reducciones de dosis y menor presencia de RACB vs MMF^{5,6}
- **myfortic**[®] demuestra una mejora en la calidad de vida en el aspecto gastrointestinal vs MMF²

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada

Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303

1. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:1196-1201.

2. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2006;81:1290-1297.

3. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(8):821-830.

4. Legendre C, Cohen D, Zeier M, Rostaing L, Budde K. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies. *Transplant Proc*. 2007;39:1386-1391.

5. Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G, Voss BJ, Pirsch JD. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89(4):446-451.

6. Cooper M, Deering KL, Slakey DP, et al. Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(4):514-520.

7. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008;86(8):1043-1051.

8. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit*. 2008;30(1):46-51.

9. Pelletier RP, Akin B, Henry ML, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(3):200-205.

10. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*. 2006;82(1):102-107.

11. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):341-358.

12. Arns W, Breuer S, Choudhury S, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2005;19:199-206.

13. Miner P Jr et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *2003 Am J Gastroenterol*. 98(12):2616-20.

14. Armstrong D Gastric pH – the most relevant predictor of benefit in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 5:19-26.

15. Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006 Dec 15;82(11):1413-8.

16. Cibrik D et al. Renal function with cyclosporine C2 monitoring, enteric-coated mycophenolate sodium and basiliximab: a 12-month randomized trial in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 192–201

17. Langone AJ et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):470-8.

18. Lidgate D et al. Influence of ferrous sulfate on the solubility, partition coefficient, and stability of mycophenolic acid and the ester mycophenolate mofetil. *Drug Dev Ind Farm* 2002;28:1275-83.

19. Kirchheiner J, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:19-31.

20. Kees MG, Steinke T, Moritz S, et al. Omeprazole Impairs the Absorption of Mycophenolate Mofetil But Not of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1265-1272.

21. Salvadori M, Bertoni E, Budde K, et al. Superior efficacy of enteric-coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. *Transp. Proceedings* 2010;42:1325-1328.



NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Material para uso exclusivo del Representante Novartis
Para mayor información contactar al Departamento
Novartis Farmaceutica, S.A. de C.V.
Calzada Tlalpan No. 1779 - Col. San Diego Churubusco
Delegación Coyoacán - 04120 Ciudad de México - MEXICO
Tel.: 5420-8685

Código NP4:
ENERO 2013

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

**Clave Sector Salud
5303**

MANTENGA A SUS PACIENTES EN EL CAMINO HACIA LA EFICACIA SUPERIOR Y MÁXIMA PROTECCIÓN, UTILIZANDO LA TERAPIA ÓPTIMA DE ÁCIDO MICOFENÓLICO¹⁶

Beneficios GI²

Tolerabilidad^{3,4}

Eficacia superior^{5,6}

Sin interacción con IBPs*¹

NOVARTIS

myfortic

Ácido Micofenólico
Tabletas
Liberación retardada
Reg. No. 070M2003 SSA IV

Clave Sector Salud
5303

No. De Aviso SSA 133300202C0492 Enero 2013

"Material Exclusivo para el visitador médico profesional de Novartis. El mal uso de la información es un delito"
Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco, Delegación Coyoacán.