



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68361613-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68361613-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MYFORTIC / MICOFENOLATO SODICO equivalente a A. micofenólico, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES / MICOFENOLATO SODICO equivalente a A. micofenólico 180 mg y 360 mg; aprobada por Certificado N° 50748.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada MYFORTIC / MICOFENOLATO SODICO equivalente a A. micofenólico, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES / MICOFENOLATO SODICO equivalente a A. micofenólico 180 mg y 360 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-95149571-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-95149110-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-95149856-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-95150045-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50748, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-68361613-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2020.01.06 16:54:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.01.06 16:55:17 -03:00



MYFORTIC®

MICOFENOLATO SÓDICO 360 mg*

*Expresado como Ácido Micofenólico

Comprimidos gastrorresistentes

Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 360 mg contiene:

Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 360 mg)384,8 mg
Excipientes: almidón de maíz 20,5 mg; povidona (K-30) 40 mg, crospovidona 65,0 mg;
lactosa 90 mg; dióxido de silicio coloidal 13,2 mg; estearato de magnesio 6,5 mg; ftalato
de hipromelosa 65 mg; dióxido de titanio 4,666 mg; óxido de hierro amarillo 0,167 mg;
óxido de hierro rojo 0.167 mg.

Posología

Según prescripción médica

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 50.748

® Marca Registrada

Presentación

Envases con 120 comprimidos gastrorresistentes.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG –Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania. Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Fecha de Fabricación:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos solo se diferencian en su contenido.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68361613 ROT 360mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:38:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:38:10 -03:00



MYFORTIC®

MICOFENOLATO SÓDICO 180 mg*

*Expresado como Ácido Micofenólico

Comprimidos gastrorresistentes
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 180 mg contiene:

Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 180 mg)192,4 mg
Excipientes: almidón de maíz 10,25 mg, povidona (K-30) 20 mg; crospovidona 32,5 mg; lactosa 45 mg; dióxido de silicio coloidal 6,6 mg; estearato de magnesio 3,25 mg; ftalato de hipromelosa 42 mg; dióxido de titanio 2,883 mg; óxido de hierro amarillo 0,078 mg; indigotina 0,039 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 50.748
® Marca Registrada

Presentación

Envases con 120 comprimidos gastrorresistentes.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania. Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 240 comprimidos gastrorresistentes solo se diferencian en su contenido.

IF-2019-08688233-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68361613 ROT 180mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:37:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:37:20 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

MYFORTIC®
MICOFENOLATO SODICO

 Comprimidos gastrorresistentes
 Venta bajo receta
FÓRMULA

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 180 mg contiene:
 Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 180 mg)192,4 mg
 Excipientes: almidón de maíz 10,25 mg; povidona (K-30) 20 mg; crospovidona 32,5 mg; lactosa 45 mg; dióxido de silicio coloidal 6,6 mg; estearato de magnesio 3,25 mg; ftalato de hipromelosa 42 mg; dióxido de titanio 2,883 mg; óxido de hierro amarillo 0,078 mg; indigotina 0,039 mg.

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 360 mg contiene:
 Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 360 mg)384,8 mg
 Excipientes: almidón de maíz 20,5 mg; povidona (K-30) 40 mg; crospovidona 65,0 mg; lactosa 90 mg; dióxido de silicio coloidal 13,2 mg; estearato de magnesio 6,5 mg; ftalato de hipromelosa 65 mg; dióxido de titanio 4,666 mg; óxido de hierro amarillo 0,167 mg; óxido de hierro rojo 0,167 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor. Código ATC: L04 AA06

INDICACIONES

Myfortic® está indicado en asociación con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos que reciben trasplantes renales alogénicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción farmacológica**

El ácido micofenólico (AMF) ejerce un efecto citostático más potente sobre los linfocitos que sobre otras células dado que la proliferación de los linfocitos T y B es extremadamente dependiente de la síntesis *de novo* de las purinas, a diferencia de otros tipos celulares que pueden utilizar otras vías de síntesis. El modo de acción del AMF es, por consiguiente, complementario al de los inhibidores de la calcineurina, que interfieren en la transcripción de citocinas y con los linfocitos T en reposo.

Farmacocinética*Absorción*

Tras la administración oral, la mayor parte del micofenolato sódico se absorbe. En consonancia con el diseño de cubierta entérica que posee el comprimido, la concentración máxima de AMF se alcanza en aproximadamente en 1,5 a 2 horas.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Estudios *in vitro* han demostrado que la forma galénica de Myfortic® con cubierta entérica impide que el AMF se libere en un medio ácido como el estómago.

En trasplantados renales estables que recibían tratamiento inmunodepresor con ciclosporina para microemulsión se observó una absorción gastrointestinal de AMF del 93% y una biodisponibilidad absoluta del 72%. La farmacocinética de Myfortic® es proporcional a la dosis y lineal a lo largo del intervalo de dosis estudiado, de 180 mg a 2160 mg. Comparada con la administración en ayunas, la toma de 720 mg de Myfortic® con una comida rica en grasas (55 g de grasas, 1000 calorías) no modificó la exposición sistémica al AMF (AUC), que es el parámetro farmacocinético de mayor interés relacionado con la eficacia. Sin embargo, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de AMF descendía un 33%.

Distribución

El volumen de distribución del AMF en el estado estacionario es de 50 litros. Tanto el ácido micofenólico como el glucurónido del ácido micofenólico se unen fuertemente a proteínas en un porcentaje entre el 97% y el 82%, respectivamente. La concentración del AMF libre puede aumentar en condiciones que favorecen la disminución de las proteínas plasmáticas (uremia, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia y con el uso concurrente de otros fármacos con gran capacidad de unión a proteínas). Ello se asocia con un riesgo elevado de efectos adversos relacionados con el AMF.

Biotransformación

La vida media del AMF es igual a 11,7 horas y la depuración de 8,6 litros/hora. El AMF es metabolizado principalmente por la enzima glucuronil-transferasa, que lo convierte en GAMF, un glucurónido inactivo del ácido micofenólico. En trasplantados renales estables que reciban tratamiento inmunodepresor con ciclosporina para microemulsión, aproximadamente el 28% de la dosis de Myfortic® oral es transformada en GAMF por el metabolismo presistémico. La vida media del GAMF es mayor que la del AMF, y puede alcanzar las 15,7 horas. Su depuración es de 0,45 litros/hora.

Eliminación

Casi todo el AMF se elimina en la orina en forma de GAMF. El GAMF secretado en la bilis ingresa en la circulación enterohepática. Aproximadamente unas 6 a 8 horas después de administrar Myfortic® se puede medir un segundo pico de concentración de AMF, que concuerda con la reabsorción del AMF desconjugado.

Farmacocinética en pacientes trasplantados renales bajo inmunodepresión con ciclosporina para microemulsión

En la tabla siguiente se muestran las medias de los parámetros farmacocinéticos del AMF tras la administración de Myfortic®. La farmacocinética tras dosis únicas de Myfortic® predice la de dosis múltiples y la de la administración prolongada. Al principio del postoperatorio tras el trasplante, la AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias del AMF eran aproximadamente la mitad de las obtenidas seis meses después.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Tabla 1 - Media y DS de los parámetros farmacocinéticos para AMF después de la administración oral de Myfortic® a pacientes trasplantados renales en un régimen de inmunosupresión basado en ciclosporina para microemulsión.

Adulto Dosis única n = 24	Dosis (oral)	T _{máx} (hrs)	C _{máx} (microgramo/mL)	ABC _{0-∞} (microgramo*hrs/mL)
	720 mg	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Adulto Dosis múltiple x 6 días BID, n=12	Dosis (oral)	T _{máx} (hrs)	C _{máx} (microgramo/mL)	ABC ₀₋₁₂ (microgramo*hrs/mL)
	720 mg	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)
Adulto Dosis múltiple x 28 días BID, n=36	Dosis (oral)	T _{máx} (hrs)	C _{máx} (microgramo/mL)	ABC ₀₋₁₂ (microgramo*hrs/mL)
	720 mg	2,5	31,2(18,1)	71,2(26,3)
Adulto Crónico, dosis múltiple BID (Estudio ERLB 301), n=48	Dosis	T _{máx} (hrs)	C _{máx} (microgramo/mL)	ABC ₀₋₁₂ (microgramo*hrs/mL)
14 días post trasplante	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 meses post trasplante	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 meses post trasplante	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Pediátrico Dosis única, n=10	Dosis	T _{máx} (hrs)	C _{máx} (microgramo/mL)	AUC _{0-∞} (microgramo*hrs/mL)
	450 mg/m ²	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Disfunción renal: La concentración plasmática del AMF es comparable en la gama de funcionamientos renales de normal a ausente. En contraposición, la exposición al GAMF aumenta con la insuficiencia renal; en condiciones de anuria, por ejemplo, ha sido ocho veces superior a la normal. La hemodiálisis no afecta a la depuración del AMF o del GAMF.

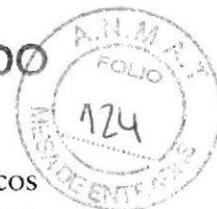
El AMF libre puede aumentar significativamente en presencia de insuficiencia renal. Ello probablemente se deba a la menor unión del AMF a proteínas plasmáticas.

Disfunción hepática: En voluntarios con cirrosis alcohólica, las hepatopatías parenquimatosas dejaban relativamente intactos los procesos de glucuronidación hepática del AMF. Los efectos de las hepatopatías sobre dichos procesos dependen del tipo concreto de enfermedad. En cambio, las hepatopatías con predominio de las lesiones biliares, como la cirrosis biliar primaria, pueden tener un efecto distinto.

Pediatría: No se han establecido la eficacia y seguridad en niños. Los datos de farmacocinética disponibles sobre el uso de Myfortic® en niños son limitados. En

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

Luciana Barón Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.



la tabla anterior se muestran las medias (DE) de los parámetros farmacocinéticos del AMF en trasplantados renales pediátricos en situación estable sometidos a inmunodepresión con ciclosporina para microemulsión. En estos pacientes pediátricos se observó una mayor variabilidad de la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC del AMF que en los trasplantados renales adultos. Con esta dosis, la AUC media del AMF era superior a la observada habitualmente en adultos tratados con 720 mg de Myfortic®. La depuración aparente media de AMF fue aproximadamente de 7,7 l/h. Una dosis de Myfortic® igual a 200 mg/m² - 300 mg/m² producirá un AUC de MPA de 30 µg·h/mL a 50 µg·h/mL.

Sexo: No se observan diferencias clínicamente significativas entre los varones y las mujeres con respecto a la farmacocinética de Myfortic®.

Pacientes de edad avanzada: Basados en datos preliminares la exposición a AMF parece no variar de modo clínicamente significativo con la edad.

Grupos étnicos / razas

Tras la administración de una dosis única de 720 mg de Myfortic® a 18 voluntarios sanos japoneses o de raza blanca, la exposición (ABC_{min}) al AMF y al GAMF fue un 15% y un 22% menor en los japoneses que en los sujetos de raza blanca. Las concentraciones máximas (C_{max}) del GAMF fueron similares entre las dos poblaciones, aunque la C_{max} del AMF fue un 9,6% mayor en los japoneses. Estos resultados no indican ninguna diferencia de importancia clínica.

Estudios clínicos

La aprobación de Myfortic® (AMF) en adultos se basó en los resultados de dos estudios fundamentales multicéntricos, aleatorizados y de doble enmascaramiento, en los que se utilizó el producto comercializado Cellcept (MFM) como fármaco de referencia. Ambos estudios demostraron que el AMF era comparable al MFM en cuanto a eficacia y seguridad. El primer estudio, que incluyó a 423 adultos con un trasplante renal reciente (ERL B301), reveló que la eficacia del AMF era equivalente a la del MFM, y que su perfil toxicológico era comparable. El segundo estudio en 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (ERL B302) indicó que los pacientes que recibían un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con el MFM podían sustituirlo sin riesgo por el tratamiento con el AMF sin comprometer la eficacia.

Adultos con trasplante renal reciente (estudio ERL B301)

Este estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y doble placebo (ERL B301) incluyó a 423 pacientes renales trasplantados (AMF=213, MFM=210) de 18 a 75 años. Su objetivo era evaluar de manera prospectiva la equivalencia terapéutica del AMF y del MFM, calculando la incidencia de ineficacia (es decir, rechazo agudo comprobado con biopsia [RACB], pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento) en los primeros 6 meses de tratamiento (variable principal), así como la incidencia de muerte, pérdida del injerto o pérdida del paciente después de 12 meses (covariable principal).

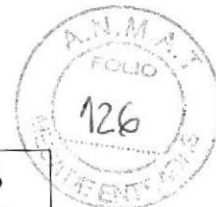


Los pacientes recibieron 1,44 g diarios de AMF o bien 2 g diarios de MFM en las 48 horas siguientes al trasplante durante un periodo de 12 meses, asociados con ciclosporina y corticoesteroides. El 39,4% y el 42,9% de los pacientes de los grupos tratados con el AMF y el MFM, respectivamente, recibieron un tratamiento de inducción con anticuerpos.

La equivalencia terapéutica se demostró basándose en la incidencia de ineficacia a los 6 meses (del 25,8% con el AMF frente al 26,2% con el MFM; IC del 95%: [-8,7, +8,0]). Después de 12 meses, la incidencia de RACB, pérdida del injerto o muerte fue del 26,3% con el AMF y del 28,1% con el MFM, y la incidencia de RACB solo del 22,5% y el 24,3%, respectivamente. Entre los pacientes con RACB, la incidencia de rechazo agudo grave fue del 2,1% con el AMF y del 9,8% con el MFM ($p = ns$).

Tabla 2 Análisis de la variable principal de eficacia y de sus componentes después de 6 y 12 meses (estudio ERL B301)

	AMF 1,44 g/día (n = 213)	MFM 2 g/día (n = 210)	IC del 95% AMF-MFM
Después de 6 meses	n (%)	n (%)	
Rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7, 8,0)
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2, 6,7)
Pérdida del injerto o muerte	8 (3,8)	11 (5,2)	(-5,4, 2,5)
Pérdida del injerto	7 (3,3)	9 (4,3)	(-4,6, 2,6)
Muerte	1 (0,5)	2 (1,0)	
Pérdida del paciente durante el seguimiento*	3 (1,4)	0	



	AMF 1,44 g/día (n = 213)	MFM 2 g/día (n = 210)	IC del 95% AMF-MFM
Después de 12 meses			
Rechazo agudo comprobado con biopsia (RACB), pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5, 8,6)
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8, 6,3)
Pérdida del injerto o muerte	10 (4,7)	14 (6,7)	(-6,4, 2,4)
Pérdida del injerto	8 (3,8)	9 (4,3)	(-4,3, 3,2)
Muerte	2 (0,9)	5 (2,4)	
Pérdida del paciente durante el seguimiento*	5 (2,3)	0	

*Pérdida del paciente durante el seguimiento: pacientes que se perdieron de vista pero que no habían presentado un rechazo agudo comprobado con biopsia, una pérdida del injerto ni habían muerto. Se cumplieron los criterios de equivalencia terapéutica ya que el IC del 95% de la diferencia de incidencia de la variable principal (RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente a los 6 meses) estuvo incluido totalmente en el intervalo (-12%, 12%).

Los perfiles toxicológicos y hematológicos generales fueron similares entre los dos grupos. La incidencia de reacciones adversas posiblemente relacionadas con el medicamento fue del 51,1% en el grupo del AMF y del 60,5% en el del MFM. No se observó ninguna diferencia en la incidencia total de infección. La incidencia total de infecciones graves fue del 22,1% en el grupo del AMF y del 27,1% en el del MFM. La incidencia de neumonía grave fue inferior en el grupo del AMF (0,5% frente al 4,3%, $p = 0,01$). No hubo diferencias en la incidencia total de reacciones adversas gastrointestinales (80,8% con el AMF frente al 80% con el MFM, $p = ns$).

Adultos con trasplante renal en fase de mantenimiento (estudio ERL B302)

El estudio sobre la fase de mantenimiento se realizó en 322 pacientes (AMF=159, MFM=163) entre 18 y 75 años, con un trasplante renal de al menos 6 meses, que habían estado recibiendo 2 g diarios de MFM asociado con ciclosporina y con corticoesteroides (o sin ellos) durante al menos 4 semanas antes de ingresar en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 al tratamiento con el AMF (1,44 g diarios) o con el MFM (2 g diarios) durante un periodo de 12 meses. La variable de eficacia fue la incidencia de ineficacia (RACB, pérdida del injerto o muerte) después de 6 y 12 meses.

A los 12 meses se observaron porcentajes similares de ineficacia en ambos grupos (AMF: 2,5%; MFM: 6,1%; $p = ns$), de rechazo agudo confirmado con biopsia (AMF: 1,3%; MFM: 3,1%; $p = ns$) y rechazo crónico confirmado con biopsia (AMF: 3,8%; MFM: 4,9%; $p = ns$).



Tabla 3 Variables secundarias de eficacia (estudio ERL B302)

	Myfortic 1.44 g/día (n = 159)	MFM 2 g/día (n = 163)	(IC del 95%) Myfortic- MFM
Después de 6 meses	n (%)	n (%)	
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1, 2,4)
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, rechazo crónico comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4, 4,2)
Rechazo agudo	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9, 5,5)
Rechazo agudo comprobado con biopsia	2 (1,3)	2 (1,2)	-
Rechazo crónico comprobado con biopsia	4 (2,5)	4 (2,5)	-
Pérdida del paciente durante el seguimiento*	4 (2,5)	6 (3,7)	-
Pérdida del injerto o muerte	0	2 (1,2)	-
Después de 12 meses	n (%) n = 110	n (%) n = 113	-
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, rechazo crónico comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento	13 (11,8)	15 (13,3)	-
Pérdida del paciente durante el seguimiento*	7 (6,4)	8 (7,1)	
Pérdida del injerto o muerte	1 (0,9)	4 (3,5)	

* Pérdida del paciente durante el seguimiento: pacientes que se perdieron de vista pero que no habían presentado un rechazo agudo comprobado con biopsia, una pérdida del injerto ni habían fallecido.

El estudio sobre la fase de mantenimiento también demostró un perfil de toxicidad global similar, excepto por la incidencia de infecciones graves (del 8,8% con el AMF frente al 16% con el MFM; $p < 0,05$). La incidencia total de infecciones fue del 59% en cada grupo. Hubo menos casos de neumonía en el grupo del AMF

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

(1,9%) que en el grupo del MFM (4,9%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Fue similar la incidencia total de reacciones adversas gastrointestinales (69,2% frente al 61,8% con el AMF y el MFM, respectivamente), aunque la incidencia numérica de “Total de RA gastrointestinales” fue mayor en los pacientes tratados con el AMF durante un periodo de hasta 12 meses (incidencia del 29,6% frente al 24,5% en el 12° mes), y el incremento en la gravedad gastrointestinal tendió a ser menor en los pacientes tratados con el AMF.

Datos preclínicos

Poder cancerígeno, poder mutágeno y trastornos de la fecundidad

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 tumorígeno. La mayor dosis experimentada produjo una exposición sistémica unas 0,6-1,2 veces superior a la que se observa en los pacientes con trasplante renal a la dosis recomendada de 1,44 g/día. Idénticos resultados se observaron en un estudio del micofenolato mofetilo en ratas realizado en paralelo. En un estudio de la carcinogénesis oral de 26 semanas de duración en el que se utilizaron ratones transgénicos (heterocigotos) P53[±] como modelo, el micofenolato sódico, en dosis diarias de hasta 200 mg/Kg, no fue tumorígeno. La mayor dosis estudiada fue de 200 mg/Kg y dio lugar a una exposición unas 5 veces superior a la observada en trasplantados renales (1,44 g/día).

El potencial genotóxico del micofenolato sódico se determinó mediante cinco ensayos. El AMF ejerció efectos mutágenos en el ensayo de linfoma/timidina-cinasa murino, en la prueba de los micronúcleos en células de hámster chino V79 y en 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. En el ensayo de los micronúcleos de médula ósea murina, la menor dosis con efectos genotóxicos produjo el triple de exposición sistémica (AUC o C_{máx}) que se observa en los pacientes con trasplante renal tratados con la dosis clínica diaria de 1,44 g de Myfortic®.

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 necesario para la síntesis de ADN.

El micofenolato sódico carece de efectos sobre la fecundidad de las ratas macho en dosis orales de hasta 40 mg/Kg/día. La exposición sistémica que se logra con esta dosis es cerca de 9 veces mayor que la exposición clínica alcanzada con la dosis clínica estudiada de 1,44 g de Myfortic® al día. No se observaron efectos sobre la fecundidad de las hembras en dosis de hasta 20 mg/Kg, con la que ya se había observado toxicidad materna y embrionaria.

Toxicidad y farmacología en animales

Los sistemas orgánicos más afectados en los estudios toxicológicos del micofenolato sódico en ratas y ratones han sido el hematopoyético y el linfático. Se determinó que la anemia aplásica regenerativa era la toxicidad que limitaba la dosis en los roedores expuestos al AMF. La evaluación de los mielogramas mostró una disminución importante de las células eritroides (eritroblastos y normoblastos policromáticos), hipertrofia del bazo en función de la dosis y aumento de la

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



hematopoyesis extramedular. Los efectos tóxicos se observaron cuando los grados de exposición sistémica eran comparables o inferiores a las exposiciones clínicas logradas con la dosis recomendada de 1,44 g/día de Myfortic® en los pacientes con trasplante renal.

El perfil de toxicidad no clínica del micofenolato sódico es congruente con los eventos adversos observados en seres humanos expuestos al AMF, que ahora proporcionan datos de seguridad más pertinentes respecto a la población de pacientes (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Las dosis orales únicas de AMF son moderadamente bien toleradas en las ratas (DL₅₀ de 350 mg/Kg-700 mg/Kg), bien toleradas en los ratones y monos (DL₅₀ de más de 1000 mg/Kg), y sumamente bien toleradas en los conejos (DL₅₀ de más de 6000 mg/Kg).

En un estudio teratológico del micofenolato sódico en ratas, las dosis de 1 mg/Kg produjeron malformaciones en las crías, a saber, anoftalmía, exencefalia y hernia umbilical. La exposición sistémica a esta dosis es unas 0,05 veces superior a la exposición clínica lograda con una dosis diaria de 1,44 g de Myfortic® (ver "Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino"). En un ensayo sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, el ácido micofenólico (en forma de sal sódica) provocó retrasos del desarrollo (reflejo pupilar anormal en las hembras y separación prepucial en los machos) con la dosis más elevada de 3 mg/kg.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología/Dosificación

La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastrorresistentes de Myfortic® de 180 mg o dos de 360 mg) administrados dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). En los pacientes que estén recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MMF) se puede sustituir el tratamiento por 720 mg de Myfortic® administrados dos veces al día (1440 mg diarios).

Población destinataria general

El tratamiento con Myfortic® debe ser instaurado y mantenido por expertos en trasplantes.

En los pacientes que acaban de recibir un trasplante renal (denominados *de novo*) se debe empezar a administrar Myfortic® durante las 48 horas que siguen a la intervención.

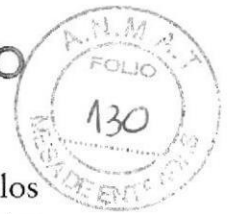
Myfortic® puede ser administrado con o sin alimentos.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis si se observa un retraso del funcionamiento del injerto renal tras la operación del paciente (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Se debe vigilar de cerca a los pacientes con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular < 25 mL.min⁻¹.1,73 m⁻²).

Insuficiencia hepática: No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con trasplante renal que adolezcan de una enfermedad parenquimatosa hepática grave.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Pacientes pediátricos: Se desconocen la inocuidad y la eficacia de Myfortic® en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en esta población de pacientes.

Tratamiento durante los episodios de rechazo

El rechazo del injerto renal no modifica la farmacocinética del ácido micofenólico (AMF); no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic®.

Instrucciones de uso y manipulación

Con el fin de no dañar el recubrimiento entérico, los comprimidos de Myfortic® no deben triturarse (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

El micofenolato sódico ha mostrado poseer efectos teratógenos (ver “Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino”). Si por alguna razón los comprimidos de Myfortic® son triturados, evítese la inhalación o el contacto directo del polvo con la piel o las mucosas.

CONTRAINDICACIONES

Myfortic® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico o micofenolato de mofetilo o a cualquiera de los excipientes; así como durante el embarazo y la lactancia.

Myfortic® no se debe administrar a mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos.

No se debe comenzar el tratamiento con Myfortic® en mujeres con capacidad de gestación sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. (ver “Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino”).

Myfortic® no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo del trasplante. (ver “Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino”).

Myfortic® no se debe administrar en mujeres en período de lactancia. (ver “Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino”).

ADVERTENCIAS

Pacientes con deficiencias hereditarias de la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT)

Myfortic® es un inhibidor de la IMDH (inosina-monofosfato-deshidrogenasa). Por consiguiente, no se ha de utilizar en los pacientes con deficiencia hereditaria de la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), la que se observa en enfermedades infrecuentes tales como los síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores (como Myfortic®) son más propensos a contraer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Dicho riesgo guarda relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión, no con el uso de un fármaco en especial. Como regla general para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel, el paciente se ha de proteger de la exposición solar y los rayos ultravioletas vistiendo ropa protectora y utilizando un filtro solar con elevado factor de protección.

Infecciones

Se debe solicitar a los pacientes que reciban Myfortic® que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

Un exceso de depresión del sistema inmunitario aumenta la susceptibilidad a infecciones oportunistas, fatales o septicémicas (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se ha reportado una reactivación de hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (AMF) y micofenolato mofetilo (MMF). Se recomienda el monitoreo de los pacientes con signos clínicos y de laboratorio de infección activa de VHB o VHC.

Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del AMF que incluye al micofenolato mofetilo y al micofenolato sódico (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LMP, como terapias inmunosupresivas e insuficiencia de la función inmunitaria. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la posibilidad de LMP en el diagnóstico diferencial si el paciente refiere síntomas neurológicos, y ha de pensarse en consultar a un neurólogo si ello fuera clínicamente indicado. La nefropatía asociada con poliomavirus (NAP), especialmente la debida a virus BK, debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También ha de pensarse en reducir la inmunosupresión general si se manifiesta una LMP o una NAP en el paciente. No obstante, la disminución de la inmunosupresión general puede hacer peligrar el injerto en los pacientes receptores del trasplante.

Discrasias sanguíneas

Los pacientes que utilicen Myfortic® deben ser monitoreados para discrasias sanguíneas (neutropenia o anemia – ver "REACCIONES ADVERSAS") que pueden estar relacionadas con la administración del AMF mismo, con los medicamentos concomitantes, con las infecciones víricas o con varias de estas causas a la vez. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento, dos veces por mes en el segundo y el tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente durante el resto del primer año. En caso de discrasia sanguínea (neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos $<1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ o anemia) puede ser apropiado interrumpir o suspender el tratamiento con Myfortic®.



Se han reportado casos de aplasia celular pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con derivados del AMF en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El mecanismo por el cual los derivados del AMF inducen APCR es desconocido; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en el régimen inmunosupresor también es desconocida. De todos modos, los derivados del AMF pueden causar discrasias sanguíneas (ver más arriba). En algunos casos la APCR fue reversible al reducir o discontinuar la terapia con derivados del AMF. Sin embargo, en pacientes trasplantados, la inmunosupresión reducida puede poner en riesgo el injerto. Los cambios a la terapia con Myfortic® solo pueden ser realizados con una adecuada supervisión en los receptores de trasplante con la finalidad de minimizar los riesgos de rechazo del injerto.

Efecto teratogénico

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45% a 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23% al 27%) después de la exposición a Micofenolato mofetilo durante el embarazo. Por lo tanto, Myfortic® está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponibles tratamientos alternativos para prevenir el rechazo del trasplante.

Las pacientes mujeres con capacidad de gestación deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas sobre métodos anticonceptivos y prueba de embarazo antes, durante y después del tratamiento con Myfortic® (ver "Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino"). El médico debe asegurarse que las mujeres que toman Micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de anticoncepción efectiva y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

Anticoncepción

Debido a la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se utiliza Micofenolato mofetilo durante el embarazo, se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres con capacidad de gestación deben usar al menos una forma de anticoncepción confiable (ver "CONTRAINDICACIONES") antes de comenzar el tratamiento con Myfortic®, a lo largo del tratamiento, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento. Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de falla de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

Para más información acerca de la anticoncepción en hombres, ver "Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino".

PRECAUCIONES

Vacunas

Se ha de informar al paciente que las vacunas pueden perder eficacia durante el tratamiento con el ácido micofenólico y que se ha de evitar el uso de vacunas

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



atenuadas a base de microbios vivos. La vacuna contra la gripe puede ser beneficiosa. Los médicos prescriptores deben remitirse a las directrices nacionales de vacunación antigripal.

Trastornos gastrointestinales

Dado que el ácido micofenólico se ha asociado con efectos adversos en el sistema digestivo y, más raramente, con perforación, hemorragia y úlceras del tracto gastrointestinal, Myfortic® se ha de administrar con cautela a pacientes con trastornos gastrointestinales graves y activos.

Asociación con otros fármacos

Myfortic® se ha administrado en asociación con las siguientes sustancias en los ensayos clínicos: globulina antitimocítica, basiliximab, ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la utilización concomitante de Myfortic® y otros agentes inmunodepresores.

Interacciones

Interacciones observadas que llevan a desaconsejar la coadministración

Azatioprina: Se recomienda que Myfortic® no sea administrado concomitantemente con Azatioprina porque dicha administración concomitante aún no ha sido estudiada.

Vacunas a virus vivos: No deben ser suministradas a pacientes con una modificación de la respuesta inmune. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede estar disminuida.

Interacciones observadas que deben tenerse en consideración

Aciclovir: Pueden aparecer mayores concentraciones de GAMF (glucorónido del ácido micofenólico) y aciclovir en presencia de trastornos de la función renal. Por lo tanto, existe un potencial de que ambas drogas compitan por la secreción tubular resultando en mayor incremento de la concentración, tanto de GAMF como de aciclovir. Se debe vigilar de cerca a los pacientes que reciben estas asociaciones.

Agentes protectores gástricos

Antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y de aluminio: La absorción de micofenolato sódico disminuye cuando se administra con antiácidos. La administración simultánea de Myfortic® y antiácidos que contienen magnesio e hidróxido de aluminio produce un 37% de disminución de la exposición sistémica del AMF y un 25% de disminución de la concentración máxima de AMF. Se debe proceder con cautela al coadministrar antiácidos (que contengan hidróxido de magnesio y aluminio) junto con Myfortic®.

Inhibidores de la bomba de protones: En voluntarios sanos la administración concomitante de 1000 mg de MMF y pantoprazol 40 mg dos veces por día llevó a una disminución del 27% del ABC del AMF y una disminución del 57% en la Cmax del AMF. De todos modos, en el mismo estudio la administración

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



concomitante de Myfortic® y pantoprazol no produjo cambios en la farmacocinética del AMF.

Ganciclovir: La administración concurrente de ganciclovir no afecta a la farmacocinética del AMF ni del GAMF. La depuración del ganciclovir permanece invariable durante la exposición terapéutica del AMF. No obstante, en los pacientes con insuficiencia renal a los que se administra un tratamiento simultáneo con Myfortic® y ganciclovir se deben observar las recomendaciones posológicas referentes al ganciclovir y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Tacrolimus: En un estudio cruzado con inhibidores de calcineurina en pacientes trasplantados renales estables la farmacocinética en estado estacionario de Myfortic® fue medida durante el tratamiento tanto con Neoral® como con Tacrolimus. El ABC medio de AMF fue 19% mayor y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 20% más baja. Por otra parte, el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ medios de GAMF fueron aproximadamente 30% más bajos en el tratamiento con Tacrolimus comparado con Neoral®.

Ciclosporina A: La dosificación de Myfortic® en el estado estacionario no afecta a la farmacocinética de la ciclosporina para microemulsión.

Interacciones previsible que deben tenerse en consideración

Colestiramina y otros fármacos que afectan a la circulación enterohepática: La colestiramina puede reducir la biodisponibilidad del AMF debido a su capacidad de bloquear la absorción primaria y la circulación enterohepática de los fármacos. Se debe proceder con cautela al coadministrar colestiramina o fármacos que obstaculizan la circulación enterohepática, dado que pueden reducir la eficacia de Myfortic®.

Anticonceptivos orales: Los anticonceptivos orales experimentan un metabolismo oxidativo; en cambio, Myfortic® se metaboliza por glucuronidación. No se prevé que los anticonceptivos orales tengan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Myfortic®. Sin embargo, dado que se desconoce el efecto a largo plazo de la administración de Myfortic® sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, puede que la eficacia de éstos se vea mermada (ver “Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino”).

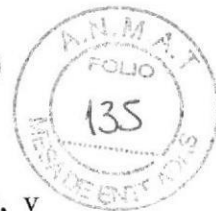
Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia, fertilidad y pacientes de sexo masculino

Mujeres en edad de procrear

El tratamiento con Myfortic® no debe ser iniciado hasta tener una prueba de embarazo negativa.

Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con Micofenolato. Por lo tanto, las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar al menos un método confiable y altamente eficaz de anticoncepción (ver “CONTRAINDICACIONES”)

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



antes de comenzar el tratamiento con Myfortic®, a lo largo del tratamiento, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento.

Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

Embarazo

Myfortic® está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante.

No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo.

Las pacientes mujeres con capacidad de gestación deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento, y deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con Myfortic®, las mujeres con capacidad de gestación deben de haber obtenido dos resultados negativos en la prueba de embarazo realizada en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL para descartar la exposición accidental del embrión a Micofenolato. Se recomienda realizar una segunda prueba 8-10 días después de la primera.

Para trasplantes procedentes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas 8-10 días antes de iniciar el tratamiento (debido al momento en el que está disponible el órgano para el trasplante), se debe realizar un test de embarazo inmediatamente antes de empezar el tratamiento y otro test 8-10 días después.

Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (por ejemplo, después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

El uso de Myfortic® durante el embarazo está asociado a un aumento de riesgo de pérdida del embarazo incluyendo aborto espontáneo y malformaciones congénitas. Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo:

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45% a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a Micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al Micofenolato mofetilo.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a Micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al Micofenolato mofetilo).

A pesar de que no hay estudios controlados adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Myfortic®, el uso de micofenolato mofetilo combinado con otros inmunosupresores durante el embarazo estuvo asociado con un incremento en la tasa de malformaciones congénitas del 22% (4 casos en 18 nacidos vivos expuestos)

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

comparadas con una tasa del 4-5% para malformaciones observada en los pacientes trasplantados, basados en datos del Registro Nacional de Embarazadas Trasplantadas de los Estados Unidos (NTPR).

Las pacientes femeninas con capacidad de gestación deben conocer los riesgos y seguir las recomendaciones proporcionadas (por ejemplo, métodos anticonceptivos, test de embarazo) antes, durante y después del tratamiento con Micofenolato.

Los médicos deben asegurarse de que las mujeres que toman Myfortic® comprendan el riesgo de daño al bebé, la necesidad de anticoncepción efectiva, y la necesidad de consultar inmediatamente a su médico si existe la posibilidad de un embarazo.

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a Myfortic® en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (por ejemplo, anomalía en la formación o ausencia del oído externo), atresia del conducto auditivo externo (oído medio);
- Malformaciones faciales como fisura de labio, fisura de paladar, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (por ejemplo, coloboma);
- Cardiopatías congénitas, como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones de los dedos (por ejemplo, polidactilia, sindactilia);
- Malformaciones traqueo-esofágicas (por ejemplo, atresia de esófago);
- Malformaciones del sistema nervioso, como espina bífida;
- Anomalías renales.

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia;
- Quiste congénito de plexo coroideo;
- Agenesia del septum pellucidum;
- Agenesia de nervio olfatorio.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

El uso del micofenolato mofetilo durante el embarazo también se asoció con un aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Dado que el micofenolato mofetilo se convierte en ácido micofenólico luego de la administración oral o IV, los riesgos mencionados más arriba tienen que ser considerados también para Myfortic®. El potencial teratogénico del ácido micofenólico fue observado en estudios de animales (ver "Datos preclínicos").

Lactancia

En ratas lactantes se ha demostrado que el AMF se elimina en la leche.

No se sabe si Myfortic® se excreta en la leche humana.

Myfortic® está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al AMF en niños lactantes.

Myfortic® no debe utilizarse durante la lactancia (ver "CONTRAINDICACIONES").

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

Debido a que varias drogas son excretadas por la leche humana y al potencial para reacciones adversas serias en neonatos y niños lactantes, se debe decidir si conviene interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante las 6 semanas posteriores a la suspensión del mismo, o si conviene suspender la administración del fármaco, teniendo en consideración la importancia de la medicación para la madre.

Fertilidad
No aplica.

Pacientes de sexo masculino

La evidencia clínica limitada no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto involuntario después de la exposición del padre a Micofenolato mofetilo. El AMF es un potente agente teratógeno. Se desconoce si el AMF está presente en el semen. Los cálculos basados en datos en animales muestran que la cantidad máxima de AMF que potencialmente podría ser transferida a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto.

En estudios en animales a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, se ha demostrado que el Micofenolato es genotóxico, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Por tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución:

- Se recomienda a los pacientes masculinos sexualmente activos o a sus parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento del paciente masculino, y durante al menos 90 días después de la interrupción del tratamiento con Micofenolato.
- Los pacientes masculinos en edad fértil deben conocer y consultar los riesgos potenciales para su descendencia con un profesional de la salud calificado.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con Micofenolato.

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con Micofenolato.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los efectos adversos comunicados hasta la fecha no han revelado ningún menoscabo de ésta capacidad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas siguientes se han observado en dos ensayos clínicos controlados en los que se comparó Myfortic® con el mofetilo micofenolato (aleatorización 1:1) en asociación con la ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides en 423 pacientes con trasplante renal reciente (*de novo*) y 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (durante más de seis meses). La incidencia de eventos adversos fue semejante en cada población tratada.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

Las reacciones adversas son muy frecuentes durante la coadministración de Myfortic®, ciclosporina para microemulsión y corticoides ($\geq 10\%$) e incluyen la leucopenia y la diarrea.

Neoplasias malignas: Los pacientes con regímenes inmunodepresores a base de asociaciones de fármacos, como el AMF, presentan un riesgo elevado de desarrollo de linfomas y otras neoplasias malignas, especialmente en la piel (ver "ADVERTENCIAS"). La incidencia de neoplasias malignas observadas en estudios clínicos con Myfortic® son las siguientes: La enfermedad linfoproliferativa o linfoma se desarrolló en 2 pacientes *de novo* (0,9%) en 2 pacientes en mantenimiento (1,3%) que recibieron Myfortic® durante no más de un año; el cáncer de piel no melanoma se registró en 0,9% *de novo* y 1,8% de los pacientes en mantenimiento que recibieron Myfortic® durante no más de un año; otros tipos de neoplasias ocurrieron en 0,5% de los pacientes *de novo* y 0,6% de los pacientes en mantenimiento.

Infecciones oportunistas: Todos los pacientes con trasplante son propensos a contraer infecciones oportunistas. La propensión aumenta con el grado de inmunodepresión (ver "ADVERTENCIAS"). Las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con Myfortic® y otros inmunodepresores en los ensayos clínicos controlados en los que participaron pacientes con trasplante renal seguidos durante 1 año fueron la infección por CMV, la candidiasis y el herpes común. En los estudios clínicos las infecciones por CMV (serología, viremia o enfermedad) se observaron en el 21,6% de los pacientes con trasplante renal *de novo* y en el 1,9% de pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

La tabla siguiente contiene reacciones adversas que pueden probable o posiblemente estar relacionadas a Myfortic® de acuerdo a lo reportado en los estudios clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego, controlados, multicéntricos: uno en pacientes trasplantados renales *de novo* y uno en pacientes trasplantados renales en mantenimiento, en los cuales Myfortic® fue administrado en una dosis de 1440 mg/día durante 12 meses conjuntamente con ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. Se compiló de acuerdo al sistema con clasificación por órgano: MedDRA.

Las reacciones adversas están listadas de acuerdo a las siguientes categorías:

<i>Muy frecuentes</i>	$\geq 10\%$ ($\geq 1/10$)
<i>Frecuentes</i>	$\geq 1\%$ y $< 10\%$ ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)
<i>Poco frecuentes</i>	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)
<i>Raras</i>	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$ ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)
<i>Muy raras</i>	$< 0,01\%$ ($< 1/10000$)

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic® reportadas en los 2 estudios clínicos fundamentales de fase III

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Infecciones e infestaciones

- Muy frecuentes* Infecciones víricas, bacterianas y micóticas.
- Frecuentes* Infecciones de las vías respiratorias altas; neumonía.
- Poco frecuentes* Infección de heridas, sepsis*, osteomielitis*.

Neoplasias benignas y malignas

- Poco frecuentes* Papiloma cutáneo*, carcinoma de células basales*, sarcoma de Kaposi*, trastorno linfoproliferativo, carcinoma espinocelular*

Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático

- Muy frecuentes* Leucopenia
- Frecuentes* Anemia, trombocitopenia.
- Poco frecuentes* Linfocite*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatía*.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Muy frecuentes* Hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia
- Frecuentes* Hiperpotasemia, hipomagnesemia
- Poco frecuentes* Anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus*, hipercolesterolemia*, hipofosfatemia

Trastornos psiquiátricos

- Frecuentes* Ansiedad
- Poco frecuentes* Percepción delirante*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes* Mareo, Cefalea.
- Poco frecuentes* Temblor, insomnio*.

Trastornos oculares

- Poco frecuentes* Conjuntivitis*, visión borrosa*.

Trastornos cardíacos

- Poco frecuentes* Taquicardia, edema pulmonar*.

Trastornos vasculares



Muy Frecuentes Hipertensión, hipotensión
Frecuentes Hipertensión agravada

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes Tos, disnea, disnea ejercional
Poco frecuentes Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo fibrosis pulmonar fatal, congestión pulmonar *, sibilancias *

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Diarrea
Frecuentes Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces blandas, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes Sensibilidad abdominal, pancreatitis, eructos, halitosis*, íleo*, esofagitis*, úlcera péptica*, subíleo*, hemorragia gastrointestinal, sequedad de boca*, ulceración labial*, obstrucción del conducto parotídeo*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hiperplasia gingival*, peritonitis*.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes Resultados anómalos en las pruebas de función hepática.

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco frecuentes Alopecia, contusión*, acné

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Artralgia, astenia, mialgia
Poco frecuentes Dolor de espalda*, calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes Aumento de la creatinina plasmática.
Poco frecuentes Hematuria*, necrosis de los túbulos renales*, estenosis uretral.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes Fatiga, edema periférico, pirexia.
Poco frecuente Síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*.



* *Acontecimiento comunicado en un solo paciente de un total de 372.*

Nota: Los pacientes trasplantados renales fueron tratados con 1440 mg diarios de Myfortic® durante no más de un año. Un perfil similar fue visto en la población trasplantada *de novo* y de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser más baja en el grupo de pacientes en mantenimiento.

Reacciones adversas en la experiencia post marketing

Las siguientes reacciones adversas se han notificado desde la comercialización de Myfortic® en forma de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, en orden de gravedad decreciente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: el rash ha sido identificado como una reacción adversa en estudios clínicos post aprobación, en los estudios de seguridad post marketing y en reportes espontáneos.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestos a Micofenolato, principalmente en el primer trimestre.

Trastornos congénitos: tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a Micofenolato en combinación con otros inmunosupresores.

Las siguientes reacciones adversas son atribuidas a los derivados del AMF como efecto de clase:

Infecciones e infestaciones: Serias, a veces infecciones con amenaza de vida, incluyendo meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis, e infecciones de micobacterias atípicas. Nefropatía asociada con poliomavirus (NAP), especialmente debida a infección del virus BK. Se han comunicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales (ver “ADVERTENCIAS”).

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: Agranulocitosis, neutropenia, pancitopenia. Se han reportado casos de APCR en pacientes tratados con derivados del AMF en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver “ADVERTENCIAS”).

Trastornos gastrointestinales: Colitis, esofagitis (incluyendo colitis y esofagitis por CMV), gastritis por CMV, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo.

Información para profesionales médicos

El producto Myfortic® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

SOBREDOSIFICACION

Existen datos empíricos de sobredosis deliberadas o accidentales de Myfortic®, pero no todos los pacientes han presentado reacciones adversas.

En los casos de sobredosis en los que se registraron reacciones adversas, éstas correspondieron al perfil de seguridad conocido de la clase farmacológica. En consecuencia, una sobredosis de Myfortic® podría dar lugar a una depresión excesiva del sistema inmunitario, aumentando la susceptibilidad a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis. Si se producen discrasias sanguíneas (p.ej. neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos $<1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ o anemia), puede ser apropiado interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic® (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” y “REACCIONES ADVERSAS”).

Aunque se puede utilizar la diálisis para eliminar el metabolito inactivo GAMF, no se logrará eliminar la parte activa AMF. Esto se debe en gran parte al elevado grado de unión del AMF con las proteínas plasmáticas, que es del 97 %. Al interferir con la circulación enterohepática del AMF, los quelantes de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden reducir la exposición al AMF.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30° C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Myfortic® 180 mg: envases conteniendo 120 y 240 comprimidos gastrorresistentes.

Myfortic® 360 mg: envases conteniendo 60 y 120 comprimidos gastrorresistentes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.748.

® Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG -Stein, Suiza.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT

TRIPLICADO



Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania. Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 12/Nov/2013 + Actualización por Expediente de farmacovigilancia 1-0047-001407-18-0.

Tracking Number: 2013-PSB/GLC-0646-s

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68361613 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:38:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:38:46 -03:00



Novartis
 INFORMACION PARA EL PACIENTE

MYFORTIC®
MICOFENOLATO SODICO

Comprimidos gastrorresistentes
 Venta bajo receta

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.
 Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.
 Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.
 Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.
 Si alguno de los efectos colaterales lo afecta severamente, o si observa algún efecto colateral no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 180 mg contiene:
 Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 180 mg)192,4 mg
 Excipientes: almidón de maíz 10,25 mg; povidona (K-30) 20 mg; crospovidona 32,5 mg; lactosa 45 mg; dióxido de silicio coloidal 6,6 mg; estearato de magnesio 3,25 mg; ftalato de hipromelosa 42 mg; dióxido de titanio 2,883 mg; óxido de hierro amarillo 0,078 mg; indigotina 0,039 mg.

Cada comprimido gastrorresistente de Myfortic® 360 mg contiene:
 Micofenolato Sódico (equivalente a Ácido Micofenólico 360 mg)384,8 mg
 Excipientes: almidón de maíz 20,5 mg; povidona (K-30) 40 mg; crospovidona 65,0 mg; lactosa 90 mg; dióxido de silicio coloidal 13,2 mg; estearato de magnesio 6,5 mg; ftalato de hipromelosa 65 mg; dióxido de titanio 4,666 mg; óxido de hierro amarillo 0,167 mg; óxido de hierro rojo 0,167 mg.

En este prospecto

- ¿Qué es Myfortic® y para qué se utiliza?
- Antes de tomar Myfortic®
- ¿Cómo tomar Myfortic®?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Myfortic®?
- Otras Informaciones de importancia
- Presentaciones

¿Qué es Myfortic® y para qué se utiliza?

Myfortic® comprimidos gastrorresistentes, pertenece a la clase de medicamentos inmunosupresores conocidos. Los inmunosupresores reducen su respuesta corporal



a cualquier cosa que observe como “extraña” – que incluye los órganos trasplantados.

Myfortic® es utilizado para que su organismo no rechace un riñón trasplantado. Myfortic® es utilizado conjuntamente con otros medicamentos conocidos como la ciclosporina y corticoides.

Si usted tuviera alguna pregunta de cómo actúa Myfortic® o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

Antes de usar Myfortic®

Myfortic® le ha sido recetado por un médico con experiencia en trasplantes. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Puede que las mismas difieran de la información general contenida en este prospecto.

No use Myfortic®:

- Si usted es alérgico (hipersensible) al ácido micofenólico, micofenolato de sodio o micofenolato de mofetilo o a cualquiera de los otros ingredientes de Myfortic® mencionados al comienzo de este prospecto.
- Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas cosas le concierne, hable con su médico antes de tomar Myfortic®.

Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico

- El uso de Myfortic® en el embarazo puede incrementar el riesgo de defectos en el nacimiento y pérdidas del embarazo incluyendo aborto espontáneo (ver “Embarazo”). Si usted es una mujer en edad de procrear: el tratamiento con Myfortic® no deberá ser iniciado hasta que se haya obtenido una prueba de embarazo negativa y deberá utilizar anticoncepción altamente eficaz durante el tratamiento con Myfortic®, y por seis semanas luego de la suspensión del tratamiento. Si piensa que está embarazada, o embarazarse está en sus planes, pregunte a su médico para que la aconseje.
- Si usted está amamantando (ver “Amamantamiento”).

Tenga especial cuidado con Myfortic®

- Durante la exposición a la luz solar. Myfortic® reduce el mecanismo de defensa de su organismo, causando un riesgo aumentado del cáncer de piel. Por ello usted debería limitar su exposición a la luz solar y a los rayos UV usando vestimenta protectora adecuada y aplicando una pantalla solar con un elevado factor de protección.
- Si usted ha tenido hepatitis B o C, Myfortic puede incrementar el riesgo de reactivación éstas enfermedades. Su médico deberá indicar análisis de sangre y verificar los síntomas de éstas enfermedades. Si experimenta algún síntoma (coloración amarilla de piel y ojos, náuseas, pérdida de apetito, orina oscura) deberá informar a su médico inmediatamente. Si usted experimentara cualquier síntoma de infección (por ejemplo: fiebre, dolor de garganta), hematoma y/o sangrado inesperado; informe de inmediato a su médico.
- Si usted necesita aplicarse vacunas (a virus vivo). Busque primero el consejo de su médico.



- Si usted tiene o ha tenido previamente dolencias del tracto digestivo, por ejemplo: úlceras gástricas.
- Si usted tiene una rara deficiencia enzimática hereditaria de hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) como el síndrome de Lesch-Nyhan (también conocido como síndrome de Kelley-Seegmiller)

Si alguna de estas cosas le concierne, **hable con su médico antes de tomar Myfortic®.**

Administración de otros medicamentos

Comente con su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Recuerde de mencionar aquellos medicamentos que ha adquirido sin receta médica, éstos incluyen los antiácidos (medicamentos para tratar dispepsia y acidez).

Es particularmente importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Azatioprina o algún otro agente inmunosupresor.

Colestiramina (un medicamento usado para tratar el alto nivel de colesterol en sangre).

Aciclovir (un medicamento usado para tratar infecciones de herpes).

Antiácidos que contienen magnesio y aluminio.

Ganciclovir (un medicamento usado para tratar la infección por citomegalovirus).

Antes de la administración de vacunas de virus vivos atenuados.

Anticonceptivos orales.

Administración de Myfortic® con alimentos y bebidas

Myfortic® puede ser administrado con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada

Myfortic® puede ser administrado a personas de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

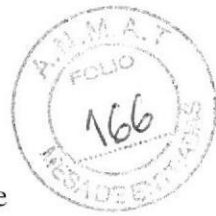
Existe muy poca experiencia con Myfortic® en niños.

Mujeres en edad de procrear

Su médico le aconsejará acerca de la anticoncepción antes de comenzar el tratamiento con Myfortic®. Usted deberá usar un método anticonceptivo antes y durante el tratamiento, y por seis (6) semanas después de haber dejado el tratamiento con Myfortic®. Informe a su médico inmediatamente si se entera que está embarazada.

Embarazo

El uso de Myfortic® en el embarazo puede aumentar el riesgo de defectos en el recién nacido y de pérdidas del embarazo.



Si usted está embarazada o supone estarlo, o tiene planeado embarazarse coménteselo a su médico. Su médico discutirá con usted los potenciales riesgos de tomar Myfortic® durante el embarazo.

Amamantamiento

Si usted está amamantando, coménteselo a su médico. No amamante durante el tratamiento con Myfortic® y durante las 6 semanas posteriores a la finalización del mismo.

Hombres

Si usted es un hombre sexualmente activo, debería utilizar condones durante el tratamiento con Myfortic®, y durante 13 semanas después de suspender el tratamiento. Su pareja también debería utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y por 13 semanas después de que usted interrumpa el tratamiento con Myfortic®. Avise a su médico de inmediato en caso de que su pareja quede embarazada mientras usted toma Myfortic®.

Manejo y utilización de maquinarias

Myfortic® no afecta su habilidad de conducir o utilizar maquinarias.

¿Cómo tomar Myfortic®?

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. No se exceda en la dosis recomendada.

¿Qué cantidad tomar?

La dosis recomendada es de 1,440 mg diarios.

Myfortic® 180 mg: La dosis diaria recomendada son 8 comprimidos, administrados en dos dosis separadas de 720 mg cada una. Esto significa tomar 4 comprimidos (cada uno de 180 mg) en la mañana y 4 comprimidos (cada uno de 180 mg) en la tarde/noche.

La primera dosis de 4 comprimidos (de 180 mg cada una) será administrada dentro de las 48 horas después del trasplante.

Myfortic® 360 mg: La dosis diaria recomendada 4 comprimidos, administrados en dos dosis separadas de 720 mg cada una. Esto significa tomar 2 comprimidos (cada uno de 360 mg) en la mañana y 2 comprimidos (cada uno de 360 mg) en la tarde/noche.

La primera dosis de 2 comprimidos (de 360 mg cada una) será administrada dentro de las 48 horas después del trasplante.

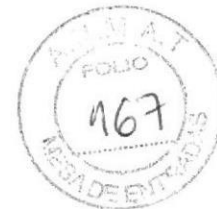
¿Cuándo y cómo tomar Myfortic®?

Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. No rompa o triture los comprimidos y no ingiera los comprimidos que están rotos o partidos.

¿Cuánto tiempo debe tomar Myfortic®?

El tratamiento continuará tanto tiempo como usted necesite inmunosupresión, para prevenir el rechazo de su riñón trasplantado.

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT



Si usted toma más Myfortic® del que debe tomar

Si usted toma más comprimidos de los que le han recetado o si accidentalmente alguien ingiere su medicamento, acuda de inmediato a su médico, usted podría requerir atención médica.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si usted olvida de tomar Myfortic®

Si usted olvida de tomar Myfortic®, tómelo tan pronto como usted pueda, y luego continúe tomándolo en los tiempos estipulados. Consulte a su médico.

Si usted deja de tomar Myfortic®

La suspensión del tratamiento con Myfortic® puede aumentar la posibilidad de rechazo del riñón trasplantado. No suspenda la administración del medicamento, salvo que su médico se lo haya indicado.

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Myfortic® puede dar lugar a efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Algunos de los problemas más usuales son la constipación, diarrea, náuseas, infecciones y menor cantidad de glóbulos blancos.

Su médico indicará regularmente análisis de sangre para controlar cualquier cambio en el número de sus células sanguíneas o cualquier cambio en los niveles de cualquiera de las sustancias de la sangre como, por ejemplo: azúcar, grasa y colesterol.

Algunos efectos adversos pueden ser serios:

Usted puede tener síntomas de infección incluyendo fiebre, escalofríos, sudoración, sensación de cansancio, mareo o falta de energía. Si usted está tomando Myfortic® puede ser más susceptible a las infecciones que lo habitual. Esto puede afectar varios sistemas, siendo el más común el árbol urinario, el árbol respiratorio y la piel.

Si experimenta cambios en la visión, pérdida de coordinación, torpeza, pérdida de memoria, dificultad al hablar o de entender lo que otros dicen, y debilidad muscular. Éstos pueden ser signos y síntomas de una infección en el cerebro llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Si usted tiene agrandamiento glandular, engrosamiento o crecimiento de ciertas zonas de la piel. Como puede suceder en los pacientes que están tomando medicación inmunosupresora, un muy pequeño número de pacientes que toman Myfortic® han desarrollado cáncer de piel o de los nódulos linfáticos.



Si usted experimenta cansancio inusual, cefalea, o falta de aire con el ejercicio o en reposo, o mareo, dolor de pecho o está pálido. Estos pueden ser síntomas de anemia (disminución de los glóbulos blancos)

Si usted experimenta alguno de esos síntomas, consulte rápidamente a su médico.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a más de uno cada diez pacientes:

- Bajo nivel de glóbulos blancos
- Nivel reducido de calcio en la sangre, a veces causando calambres (hipocalcemia)
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles síntomas de bajos niveles de potasio en sangre) (hipopotasemia)
- Resultados de análisis de sangre anormales (niveles elevados de ácido úrico en sangre) (hipuricemia)
- Dolor de cabeza, mareos (posibles síntomas de presión arterial elevada) (hipertensión)
- Mareos, desvanecimiento (posibles síntomas de baja presión sanguínea) (hipotensión)
- Diarrea

Algunos efectos adversos son frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre uno y diez de cada 100 pacientes:

- sangrado más frecuente que el normal (signos de disminución en el número de plaquetas),
- Espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles síntomas de niveles elevados de potasio en sangre) (hiperpotasemia)
- Resultados de análisis de sangre anormales (bajos niveles de magnesio en sangre) (hipomagnesemia).
- Estrés emocional excesivo, complicado (síntomas de ansiedad)
- Mareo
- Dolor de cabeza
- Tos
- Dolor de cabeza, mareo, posiblemente con náusea (posible síntoma de presión arterial elevada severa) (hipertensión agravada)
- Falta de aire, dificultad para respirar (posibles síntomas de disnea o disnea de esfuerzo)
- Dolor (en el abdomen, en el estómago)
- Constipación
- Indigestión
- Flatulencia
- Heces flojas
- Náusea



- Vómito
- Cansancio
- Fiebre
- Resultados anormales en los test de la función hepática o renal.
- Dolor en las articulaciones (artralgia).
- Debilidad (astenia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Hinchazón de manos, tobillos y pies (posibles síntomas de edema periférico)

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a menos de uno cada 100 pacientes:

- Quistes conteniendo fluido linfático,
- Dificultad para dormir, sacudidas,
- Congestión pulmonar,
- Falta de aire,
- Eructos,
- Mal aliento,
- Obstrucción intestinal,
- Inflamación del esófago,
- Heces negras o sanguinolentas,
- Decoloración de la lengua, lesiones en los labios,
- Obstrucción de las glándulas salivales, ardor, inflamación de las encías, inflamación de la cavidad abdominal,
- Síntomas gripales, escalofríos,
- Edema de tobillos y pies,
- Pérdida de apetito,
- Dolor de espalda, y dolor muscular,
- Pérdida de cabello,
- Piel con escoriaciones,
- Latidos cardíacos rápidos,
- Secreción ocular con picazón, enrojecimiento y edema, visión borrosa,
- Pensamientos falsos,
- Trastornos renales, estrechamiento anómalo de la uretra, sangre en la orina.
- Tos, dificultad para respirar, dolor al respirar (posibles síntomas de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar fatal)

Otros efectos adversos de frecuencia desconocida (la frecuencia no ha podido estimarse a partir de la información disponible):

- Rash.
- Fiebre, dolor de garganta, infecciones frecuentes (posibles síntomas de falta de glóbulos blancos en la sangre) (agranulocitosis).



Otros efectos adversos reportados con medicamentos similares a Myfortic®

Han sido reportados otros efectos adversos adicionales con medicamentos de la clase a la que Myfortic® pertenece:

- Inflamación del colon y del esófago,
- dolor abdominal, vómitos, pérdida del apetito, náuseas (inflamación del páncreas),
- perforación intestinal,
- sangrado del estómago o intestino,
- dolor de estómago con o sin heces negras o sanguinolentas,
- obstrucción intestinal,
- infecciones serias,
- reducción en el número de células blancas o de todas las células de la sangre.

Si algo de esto ocurre, comente a su médico.

Si nota algún otro efecto adverso no mencionado en este reporte, por favor informe a su médico o farmacéutico. De todos modos, no suspenda la medicación hasta que lo haya discutido primero con su médico.

¿Cómo conservar Myfortic®?

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Otras informaciones de importancia

Esta medicación ha sido prescrita únicamente para su enfermedad actual. No la dé a otras personas. No la use para otros problemas, a menos que su médico le indique hacerlo.

A fin de obtener los mejores resultados y reducir la posibilidad de aparición de efectos colaterales, es muy importante que usted tome esta medicación exactamente como su médico se lo ha indicado.

Presentaciones

Myfortic® 180 mg: envases conteniendo 120 y 240 comprimidos gastrorresistentes.

Myfortic® 360 mg: envases conteniendo 60 y 120 comprimidos gastrorresistentes.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.748.

® Marca Registrada

IF-2019-68688233-APN-DGA#ANMAT


Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

TRIPLICADO



Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania. Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten



BPL: 12/Nov/2013 + Actualización por Expediente de farmacovigilancia 1-0047-001407-18-0.

Tracking Number: 2013-PSB/GLC-0646-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68361613 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:39:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.22 13:39:12 -03:00