República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2616-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Diciembre de 2018

Referencia: EX-2018-36485227-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-36485227-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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MMF SANDOZ 250 – MMF SANDOZ 500 / MICOFENOLATO DE MOFETILO Forma farmacéutica y concentración: MMF SANDOZ 250: CAPSULAS DURAS, MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg – MMF SANDOZ 500: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.983.

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 MMF SANDOZ 250 – MMF SANDOZ 500 / MICOFENOLATO DE MOFETILO Forma farmacéutica y concentración: MMF SANDOZ 250: CAPSULAS DURAS, MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg – MMF SANDOZ 500: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-50604117-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-50603826-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.983, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-36485227-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.14 11:30:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.14 14:52:53 -03'00'

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

PROYECTO DE PROSPECTO

MMF Sandoz® 250 – MMF Sandoz® 500
Micofenolato de mofetilo

250 mg – 500 mg

Cápsulas duras – Comprimidos recubiertos

Industria India | Venta bajo receta

FORMULA

Cada cápsula dura de MMF Sandoz 250 contiene:
Micofenolato de mofetilo..... 250 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado 29,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Povidona (K-90F) 6,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Cada comprimido recubierto de MMF Sandoz 500 contiene:
Micofenolato de mofetilo..... 500 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 281,00 mg; Povidona 22,00 mg; Talco 18,00 mg; Croscarmelosa sódica 30,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg; Opadry Violeta 20B50135 25,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor, inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH).

INDICACIONES

MMF Sandoz está indicado para la prevención del rechazo agudo de órganos en los pacientes sometidos a alotransplante renal, cardíaco y hepático.
MMF Sandoz debe emplearse en forma simultánea con ciclosporina y corticosteroides.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores.
Código ATC: L04AA06.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA), un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de una enzima crítica (IMPDH), que por ende inhibe la síntesis de novo de nucleótidos de guanina, sin incorporación al ADN. El MPA posee efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que durante su expansión clonal, tanto los linfocitos B como los T (responsable de buena parte del mecanismo de reconocimiento del órgano trasplantado y su ulterior rechazo) necesitan para su proliferación, de manera decisiva de esta enzima para la síntesis de novo de purinas, en tanto que otros tipos celulares tienen mayor capacidad para utilizar otras vías de recuperación de purinas.

Novartis Argentina S.A.
Firma Responsable
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de su administración vía oral el micofenolato se absorbe rápida y ampliamente. En pocos minutos se biotransforma en la molécula activa, el ácido micofenólico (MPA) en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de MMF Sandoz está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el ABC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no afectan el grado de absorción de micofenolato mofetilo en dosis de 1,5 g 2 veces por día, a trasplantados renales; sin embargo, la $C_{máx.}$ del ácido micofenólico disminuye el 40% en presencia de alimentos. El micofenolato de mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. Este último se une a la albúmina plasmática en un 97%.

Biotransformación

El MPA se metaboliza por la enzima glucuronil transferasa mediado por conjugación con ácido glucurónico hasta formar el glucurónico fenólico de MPA (MPAG), inactivo farmacológicamente. *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminación

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina y en las heces sólo el 6%. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 µg/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el ABC del MPA.

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.
En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco o hepático tienen valores medios de ABC de aproximadamente 40% más bajo y de la $C_{máx}$ del MPA aproximadamente un 40% inferior comparados en el período de postoperatorio tardío (3 a 6 meses posteriores al trasplante).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m^2), el valor medio del ABC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del ABC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3 - 6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave.
No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del ABC (0-12 hs) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC (0-12 hs) del MPAG fue 2 - 3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de MMF Sandoz.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población pediátrica

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m^2 de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post-trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

IF-2018-30604119-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de MMF Sandoz en pacientes ancianos.

Anticonceptivos orales
La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con MMF Sandoz (ver Interacciones medicamentosas).

POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION
El tratamiento con micofenolato mofetilo debería ser iniciado y mantenido por especialistas en trasplantes apropiadamente calificados.

Posología
Trasplante renal
Adultos: El comienzo de la administración por vía oral de MMF Sandoz se debe efectuar dentro de las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplantes renales es de 1 g, 2 veces por día (dosis diaria total: 2 g).

Población pediátrica (2 y 18 años): La dosis recomendada es de 600 mg/m^2, 2 veces al día por vía oral, hasta un máximo de 2 g por día.

MMF Sandoz 250 **(cápsulas)** debe ser prescripto únicamente en pacientes con una superficie corporal de 1,25 m^2 como mínimo.
Con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m^2 deben recibir 750 mg, 2 veces por día (dosis diaria total: 1,5 g).
Con superficie corporal > de 1,5 m^2 debe recibir 1 g, 2 veces por día (dosis diaria total: 2 g).

MMF Sandoz 500 **(comprimidos recubiertos)** debe ser prescripto únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m^2, que deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver REACCIONES ADVERSAS), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales o interrupción del tratamiento; se deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Población pediátrica < 2 años: Existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Trasplante cardíaco
Adultos: El comienzo de la administración por vía oral con micofenolato mofetilo se debe efectuar dentro de los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada es de 1,5 g, 2 veces por día (dosis diaria total: 3 g).

Población pediátrica: no hay datos disponibles sobre trasplante cardiaco.

IF-2018-37702419-APN-DERNA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 15101
Apoderado

Trasplante hepático

Adultos: se debería administrar micofenolato mofetilo endovenoso durante los primeros 4 días luego del implante hepático y luego comenzar con la administración por vía oral tan pronto como esta vía sea tolerada.

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo es de 1,5 g, administrados 2 veces por día (dosis diaria total: 3 g).

Población pediátrica: no hay datos disponibles sobre su uso en trasplante hepático.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, la dosis recomendada es 1 g, 2 veces por día, y 1,5 g, 2 veces al día para trasplante cardíaco o hepático en este grupo etario.

Uso en insuficiencia renal

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular menor de 25 ml/min/1,73 m^2), deben evitarse dosis mayores a 1 g, 2 veces por día, fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Estos pacientes deberían también ser cuidadosamente observados.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes que experimenten retraso en la función renal luego del trasplante. No hay datos disponibles para trasplantes cardiacos o hepáticos en pacientes con insuficiencia renal crónica severa.

Uso en insuficiencia hepática severa

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con trasplante renal y enfermedad parenquimatosa hepática severa. No hay datos disponibles en pacientes con trasplante cardiaco y enfermedad parenquimatosa hepática severa.

Tratamiento durante los episodios de rechazo

El ácido micofenólico es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo. El rechazo del trasplante renal no da lugar a cambios en la farmacocinética del ácido micofenólico, no se requiere reducir o interrumpir la dosis de MMF Sandoz. No existe una base para realizar un ajuste de dosis de MMF Sandoz luego de un rechazo de trasplante cardíaco. No hay datos de farmacocinética disponibles durante el rechazo a trasplante hepático.

Forma de administración

Administración oral.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar MMF Sandoz

No se deben abrir o triturar las cápsulas de MMF Sandoz 250 para evitar la inhalación del polvo contenido en las cápsulas, así como el contacto directo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; se deben lavar los ojos con agua corriente.

Asimismo, no se deben triturar los comprimidos recubiertos de MMF Sandoz 500.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Tecnico – M.N. 16101

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

CONTRAINDICACIONES

- MMF Sandoz está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones de hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo.
- MMF Sandoz no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver Embarazo y lactancia).
- No se debe comenzar el tratamiento con MMF Sandoz en mujeres en edad fértil sin una prueba de embarazo negativa para evitar el uso accidental en el embarazo (ver Embarazo y lactancia).
- No se debe utilizar MMF Sandoz durante el embarazo, a menos de que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo del trasplante (ver Embarazo y lactancia).
- También está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA

La inmunosupresión conduciría a una susceptibilidad aumentada a infecciones y posible desarrollo de linfoma. Solo médicos experimentados en terapias inmunosupresoras y manejo de pacientes con trasplante renal, cardiaco o hepático deberían usar MMF Sandoz. Los pacientes que reciben esta droga deben ser tratados en lugares dotados de laboratorio y medios de diagnóstico auxiliar adecuados. El médico responsable de la terapia de mantenimiento deberá poseer información completa para el seguimiento del paciente.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos. Los médicos deberán informar a los pacientes que el uso de micofenolato de mofetilo durante el embarazo está asociado con tasas aumentadas de abortos y malformaciones congénitas.

Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, entre ellos el micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver Reacciones Adversas). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a los rayos UV debe limitarse usando ropa protectora y usar un protector solar con un factor de protección alto.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido MMF Sandoz, están en mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver Reacciones Adversas). Tales infecciones incluyen la reactivación de virus latentes, como hepatitis B o hepatitis C y las infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva, LMP, asociada al virus JC). Los casos de hepatitis debido a la reactivación de la hepatitis B o hepatitis C han sido reportados en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones suelen estar

IF-2018-30604417-APN-DERM#ANMAT S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico – M.N. 15101
Apoderado

relacionados con una elevada carga inmunosupresora total y pueden llevar a condiciones graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes en los pacientes que recibían micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato de mofetilo a un inmunosupresor alternativo resultó en una vuelta a la normalidad de niveles de IgG sérico. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que desarrollan infecciones recurrentes deben ser monitorizados los niveles de inmunoglobulinas séricas. En los casos de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, debe ser considerada una acción clínica apropiada teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en linfocitos T y los linfocitos B.

Ha habido informes publicados de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, el cambio de micofenolato de mofetilo a otro inmunosupresor resultó en una mejoría de los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También ha habido informes aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver Reacciones adversas). Se recomienda que los pacientes que desarrollan síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea, sean investigados.

Sangre y sistema inmunitario

Los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados por neutropenia, que puede estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas. Los pacientes que toman el micofenolato de mofetilo deben realizarse hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes de tratamiento, luego mensuales durante el primer año. En caso de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,3 \times 10^3/\mu l$), puede ser apropiado interrumpir o finalizar la administración de micofenolato de mofetilo.

Han sido observados casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. El mecanismo con el que el micofenolato mofetilo induce AEP es desconocido. La AEP se puede resolver con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento micofenolato de mofetilo. Los cambios en la terapia de micofenolato de mofetilo sólo deberán aplicarse bajo la supervisión adecuada con el fin de minimizar el riesgo de rechazo del injerto (ver Reacciones adversas).

Los pacientes que reciben MMF Sandoz deben ser instruidos para reportar inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 15101

Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento con MMF Sandoz, las vacunas pueden ser menos eficaces y el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse (ver Interacciones medicamentosas). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá contemplar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Gastrointestinal
MMF Sandoz debería ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo debido a que el micofenolato de mofetilo se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones.

El micofenolato es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa. Debería ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa, como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada tienen más riesgos de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes.

Interacciones
No se recomienda la administración conjunta con azatioprina, debido a que esta combinación no ha sido estudiada.

Se debe tener precaución al cambiar la terapia de combinación de regímenes que contienen inmunosupresores, que interfieren con la recirculación enterohepática de MPA, como por ejemplo ciclosporina, a otros desprovistos de este efecto, como por ejemplo tacrolimus, sirolimus, belatacept o viceversa, ya que esto podría provocar cambios en la exposición a MPA. Los medicamentos que interfieren con el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo, colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución debido a su potencial para reducir los niveles plasmáticos y la eficacia del micofenolato mofetilo (ver también Interacciones medicamentosas)

La monitorización terapéutica del fármaco MPA puede ser apropiada cuando se cambia la terapia de combinación (por ejemplo, de ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o para asegurar la inmunosupresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunológico (por ejemplo, riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos).
No se ha establecido el riesgo/beneficio de micofenolato mofetilo en combinación con sirolimus (ver Interacciones medicamentosas).

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis
Efectos teratogénicos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Pablo Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Contador Público – M.N. 15101

El micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45- 49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al MMF durante el embarazo. Por lo tanto, MMF Sandoz está contraindicado en el embarazo a menos que no haya disponible otros tratamientos alternativos adecuados para prevenir el rechazo del trasplante. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil deben ser conscientes de los riesgos y deben seguir las recomendaciones proporcionadas en "Embarazo y lactancia" antes, durante y después del tratamiento con MMF Sandoz. El médico debe asegurar que las mujeres y hombres que toman micofenolato son conscientes del riesgo de perjudicar al bebé, de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la necesidad de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo.

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

- Anomalías del oído (por ejemplo Anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo;
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular;
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario;
- Anomalías del ojo (por ejemplo coloboma);
- 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:

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

El uso de micofenolato mofetilo durante el embarazo está contraindicado y debe reservarse para los casos en que no hay un tratamiento alternativo más adecuado disponible. El micofenolato mofetilo debe utilizarse en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.
Antes de comenzar el tratamiento con MMF Sandoz, las mujeres en edad fértil se deben realizar una prueba de embarazo.
Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesorados sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 16101
apoderado

Lactancia

Se ha demostrado que el micofenolato de mofetilo se excreta en la leche de ratas lactantes. No se sabe si esta sustancia se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños alimentados con leche materna, el micofenolato mofetilo está contraindicado en madres lactantes (ver Contraindicaciones).

Mujeres en edad fértil

Se recomienda no iniciar el tratamiento con MMF Sandoz hasta que se haya obtenido una prueba de embarazo negativa, para descartar la exposición accidental del embrión a micofenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml; la segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con micofenolato mofetilo. Para trasplantes de donantes fallecidos, si no es posible realizar dos pruebas con 8-10 días de diferencia antes del inicio del tratamiento (debido al momento de la disponibilidad del órgano de trasplante), se debe realizar una prueba de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y se debe realizar otra prueba 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 micofenolato es un potente teratógeno humano, con un mayor riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en 45 a 49% de las mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetil, en comparación con una tasa informada de entre 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos de micofenolato mofetilo.
- Según informes de la literatura, se produjeron malformaciones en el 23% al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas al micofenolato mofetilo durante el embarazo (en comparación con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y aproximadamente del 4 al 5% de los nacidos vivos en órganos sólidos receptores de trasplantes tratados con inmunosupresores distintos de micofenolato mofetilo).

Anticoncepción en hombres

La evidencia clínica limitada no indica un aumento en el riesgo de malformaciones o abortos espontáneos luego de la exposición paterna al micofenolato mofetilo.

MPA es un potente teratógeno. No se sabe si MPA está presente en el semen. Los cálculos basados en datos de animales muestran que la cantidad máxima de MPA que potencialmente podría transferirse a la mujer es tan baja que es poco probable que tenga un efecto. Se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico en estudios con animales en concentraciones que exceden las exposiciones terapéuticas en humanos por pequeños márgenes, de modo que no se puede excluir completamente el riesgo de efectos genotóxicos en las células espermáticas.

Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Por lo tanto, se recomiendan las siguientes medidas de precaución: se recomienda que los pacientes varones sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 90 días después del cese de micofenolato mofetilo.

Los pacientes varones con potencial reproductivo deben conocer y analizar los posibles riesgos de engendrar un hijo con un profesional de la salud calificado.

Interacciones medicamentosas
Los estudios de interacciones sólo han sido realizados en adultos.

Medicamentos que interfieren con la circulación hepática (por ejemplo colestiramina, ciclospirina A y antibióticos): Se debe tener precaución cuando se empleen productos medicinales que interfieren con la circulación enterohepática ya que pueden reducir la eficacia del micofenolato.

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumentos del MPAG de 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones: Se observó un descenso en la exposición del ácido micofenólico (MPA) cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con micofenolato de mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando micofenolato de mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando micofenolato de mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del ABC del MPA en un 40% (ver Advertencias y Precauciones – Propiedades farmacocinéticas). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de MMF Sandoz.

Ciclosporina A: La farmacocinética de la ciclosporina A no se ve afectada por el micofenolato mofetilo. En contraste, si se suspende el tratamiento con la ciclosporina, se debería esperar un aumento del ABC de alrededor del 30% para el ácido micofenólico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

La ciclosporina A interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con micofenolato y ciclosporina A, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de MMF Sandoz. Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la ciclosporina A por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Medicamentos que afectan la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)
La administración concomitante de medicamentos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con micofenolato mofetilo.

Isavuconazol
Se observó un aumento de AUC_0-MP en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción entre medicamentos, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman micofenolato con o sin telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir: Se prevé que la administración conjunta de micofenolato de mofetilo y ganciclovir (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de MMF Sandoz. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con MMF Sandoz y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no fue afectada por la coadministración con micofenolato.

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante con micofenolato y rifampicina resultó en una disminución en la exposición del ácido micofenólico de 18% a 70%. Se recomienda monitorizar los niveles de exposición al MPA y ajustar la dosis de MMF Sandoz para mantener la eficacia clínica cuando se utiliza rifampicina concomitantemente.

Sevelamer: Cuando se administra en forma concomitante sevelamer con micofenolato de mofetilo, se observa una disminución de la Cmax y del ABC_{0-12hs} del ácido micofenólico de un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas. Sin embargo, es recomendable administrar micofenolato al menos 1 hora antes o 3 horas después de la toma de sevelamer para

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 15101
Apoderado

minimizar el impacto en la absorción del ácido micofenólico. No hay datos disponibles sobre micofenolato de mofetilo y otros quelantes de fosfato además de sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacina y metronidazol: La combinación de metronidazol y norfloxacina reducen la exposición al ácido micofenólico aproximadamente en un 30% luego de una dosis única de micofenolato mofetilo.
Los antibióticos que eliminan las bacterias productoras de β-glucuronidasa en el intestino (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / MPA, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:
Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico: Se ha observado una reducción en las concentraciones del ácido micofenólico de alrededor del 50% en pacientes trasplantados renales en los días inmediatamente siguientes de iniciar con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuo del antibiótico y cesar luego de unos días desde su discontinuación. Normalmente no es necesario cambiar la dosis del micofenolato en ausencia de evidencia clínica de rechazo. Sin embargo, se recomienda un monitoreo cercano mientras se administre la combinación y durante un corto período tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato mofetilo y tacrolimus, el ABC y la $C_{máx}$ del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta de tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el ABC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con transplante renal, la concentración de tacrolimus no parece verse alterada por el micofenolato mofetilo.

Vacunas de organismos vivos: Las vacunas con organismos vivos no deben suministrarse en pacientes con respuesta inmunológica alterada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

Otras interacciones potenciales: La administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en monos eleva al triple el ABC plasmático de MPAG. Por lo tanto, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

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 en la habilidad de conducir y utilizar maquinas

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101

No hay estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; también se han observado indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección.

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos que incluyen MMF Sandoz tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver Advertencias y Precauciones). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los 8 pacientes que recibían MMF Sandoz (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver Advertencias y Precauciones). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con MMF Sandoz (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos de 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simple. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Población pediátrica

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en un estudio clínico, que reclutaron a 92 pacientes pediátricos de 2 a 18 años que recibieron 600 mg /m^2 de micofenolato mofetilo por vía oral dos veces al día, fueron generalmente similares a las observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato mofetilo dos veces diaria. Sin embargo, los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, especialmente en niños menores de 6 años de edad, en comparación con los adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes ancianos que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación pueden

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 15101
Apoderado

estar en mayor riesgo de ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad invasiva de tejidos por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con los individuos más jóvenes.

Reacciones adversas probables en pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo en trasplante renal, cardiaco y hepático más ciclosporina y corticoides:
Según la siguiente estimación de la frecuencia, se clasifican las reacciones adversas como: muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100, raros ≥1/10000 a <1/1000, muy raro < 1/10000, no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones
Muy frecuentes: Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simple, herpes zoster.
Frecuentes: Neumonía, gripe, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis cutánea, candidiasis vaginal, rinitis.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incl. Quistes y pólipos)
Frecuentes: Carcinoma cutáneo, neoplasma benigno de piel.

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Muy frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Frecuentes: Pancitopenia, leucocitosis.

Trastornos del metabolismo y nutrición
Frecuentes: Acidosis, hiper e hipokalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia, hiperglucemias, hiperuricemia, gota, anorexia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Agitación, estado de confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Convulsión, parestesias, hipertonía, temblor, mareos, somnolencia, cefalea, síndrome miasténico, disgeusia.

Trastornos cardíacos
Frecuentes: Taquicardia.,

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hiper e hipotensión, vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Disnea, derrame pleural, tos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas.
Frecuentes: Hemorragias gastrointestinales, peritonitis, úlcera duodenal, colitis, úlcera gástrica, estomatitis, gastritis, esofagitis, gastroenteritis, íleo, dispepsias, estreñimiento, flatulencias, eructos.

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuentes: Alopecia, acné, hipertrofia cutánea, rash.

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Función renal anormal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Artralgias.

Trastornos generales y del sitio de administración
Frecuentes: Edema, malestar general, fiebre, escalofríos, dolor, astenia.

Investigaciones complementarias
Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de los valores de urea sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, disminución de peso.

Efectos adversos post-comercialización:
Los tipos de reacciones adversas notificadas tras la comercialización con micofenolato de mofetilo son similares a los observados en los estudios controlados de trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen otras reacciones adversas notificadas tras la comercialización, con las frecuencias entre paréntesis si se conoce.

Trastornos gastrointestinales
Hiperplasia gingival (≥1/100 a <1/10), colitis (incluyendo colitis por citomegalovirus) (≥1/100 a <1/10), pancreatitis (≥1/100 a <1/10), atrofia de las vellosidades intestinales.

Infecciones
Infecciones graves con riesgo de vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Casos del virus de BK asociado a nefropatía y casos del virus JC asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Agranulocitosis (≥1/1000 a <1/100) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con micofenolato, anemia aplásica y depresión de médula ósea, algunas con desenlace fatal.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Pacia Mauricio
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codirector Tecnico – M.N. 15101
Apoderado

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Se han observado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (ver Advertencias y precauciones).
Se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía Pelger-Huet adquirida, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo. Estos cambios no están asociados con deterioro de la función de los neutrófilos. Estos cambios pueden mostrar una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos en los exámenes hematológicos, que pueden ser interpretados erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos tales como los que reciben micofenolato de mofetilo.

Hipersensibilidad
Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a micofenolato de mofetilo, principalmente en el primer trimestre, ver Advertencias y Precauciones.

Trastornos congénitos
Se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, ver Advertencias y Precauciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Se han reportado casos aislados de enfermedad intersticial pulmonar y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato en combinación con otros inmunosupresores, algunas con desenlace fatal. También se han reportado casos de bronquiectasias en niños y adultos.

Trastornos del sistema inmune
Se ha reportado hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

En caso de observar efectos colaterales en sí mismo que no se han indicado en este prospecto adjunto, debe informar a su médico.

SOBREDOSIFICACION
Se han recibido casos de sobredosis, en muchos de estos casos no se han registrado eventos adversos, en los que se reportaron eventos adversos, los mismos corresponden a los conocidos dentro del perfil de seguridad del producto.
Se cree que una sobredosis de micofenolato de mofetilo posiblemente podría producir una supresión excesiva del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a las infecciones y supresión de la médula ósea (ver Advertencias y Precauciones).
Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato.
No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden remover el ácido micofenólico al disminuir la recirculación enterohepática de la droga.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES
MMF Sandoz 250: Envases conteniendo 50, 100, 200, 250, 300 y 600 cápsulas duras, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.
MMF Sandoz 500: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.983

Elaborado en:
Sandoz Private Limited
Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe
Navi Mumbai – India

Importado por:
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

Última revisión: 07/2018 (CDS 05/2018). Aprobado por Disposición N° _____.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paolo Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50604117-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-36485227-Prospectos, Certificado N°56.983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 16:36:04 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 16:36:11 -03'00'

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

MMF Sandoz®
Micofenolato de mofetilo

250 mg – 500 mg

Cápsulas duras – Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es MMF Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar MMF Sandoz
3. Uso apropiado de MMF Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MMF Sandoz
6. Información adicional

1. QUÉ ES MMF SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Micofenolato de Mofetilo pertenece a una clase de medicamentos conocidos como inmunosupresores, que reducen los mecanismos de defensa de su organismo. MMF Sandoz se utiliza para prevenir que el organismo rechace, con los mecanismos de defensa, el trasplante de riñón, hígado o corazón.

MMF Sandoz debe utilizarse junto con otros medicamentos conocidos como ciclosporina y corticosteroides.

2. ANTES DE USAR MMF SANDOZ

No tome MMF Sandoz

- Si es alérgico (hipersensible) al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los demás componentes de MMF Sandoz.
- Si es una mujer en edad fértil, está embarazada, tiene intenciones de quedar embarazada o piensa que puede estarlo y no ha obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de la primera prescripción, ya que el micofenolato puede producir malformaciones congénitas y abortos espontáneos.
- Si no está utilizando medidas anticonceptivas eficaces (ver Embarazo, fertilidad y lactancia).
- Si se encuentra en periodo de lactancia.

No tome MMF Sandoz si algo de lo mencionado arriba le aplica. Si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar MMF Sandoz.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Pablo Mauricio
Director Técnico - M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Tenga especial cuidado con MMF Sandoz

- La inmunosupresión conduce a una susceptibilidad aumentada a infecciones y posible desarrollo de linfoma (un tipo de cáncer en el sistema linfático). Solo médicos experimentados en terapias inmunosupresoras y manejo de pacientes con trasplante renal, cardiaco o hepático deberían indicar micofenolato de mofetilo.
- Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el MMF Sandoz, están en mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas. Tales infecciones incluyen la reactivación de algún virus, tal como reactivación de hepatitis B o hepatitis C. En pacientes tratados con MMF Sandoz se han informado casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva, es una rara enfermedad producida por virus, a veces con desenlace fatal. Informe inmediatamente a su médico si presenta deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Informe a su médico inmediatamente si presenta infección, hematomas inesperados, hemorragias.
- Informe a su médico inmediatamente si tiene o ha tenido en el pasado algún problema del aparato digestivo, por ejemplo úlcera de estómago.
- Informe a su médico inmediatamente si padece de un defecto enzimático llamado "síndrome de Lesch-Nyhan" o "síndrome de Kelley Seegmiller".
- Limite la exposición a la luz solar y UV usando ropa apropiada que lo proteja y empleando una crema para el sol con factor de protección alto. Hay un mayor riesgo de padecer cáncer de piel debido a que el micofenolato de mofetilo reduce los mecanismos de defensa de su organismo.
- Tiene previsto quedar embarazada o ha quedado embarazada durante el tratamiento con MMF Sandoz.
- Si desarrolla síntomas respiratorios como tos o dificultad para respirar informe a su médico.
- Debido al riesgo de neutropenia (disminución de ciertos glóbulos blancos) y aplasia eritrocitaria pura (AEP) (disminución de los glóbulos rojos), su médico puede pedirle que se realice análisis de sangre para controlar los niveles de las células en la sangre.
- No debe donar sangre durante el tratamiento con MMF Sandoz y por al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento.
- Pediatría: En niños menores de 2 años los datos sobre eficacia y tolerancia son limitados, siendo insuficientes para hacer recomendaciones, no se recomienda su uso en este grupo de edad.
- Ancianos: usar con precaución.
- Insuficiencia renal y diálisis: usar con precaución.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. MMF Sandoz puede afectar la forma en la que otros medicamentos funcionan, así como también otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento correcto de MMF Sandoz.

Tenga precaución con los siguientes medicamentos:

- Azatioprina, tacrolimus, ciclosporina u otros agentes inmunosupresores (que algunas veces son administrados después de una operación de trasplante).
- Colestiramina (utilizado para tratar pacientes con un alto contenido de colesterol en la sangre).

IF-2018-37703410-APN-DNPM#ANMAT

Farm. Paola Mauricio
Dir. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 16101
Apoderado

- Antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (para el ardor del estómago).
- Aciclovir, ganciclovir (para las infecciones víricas).
- Algunos antibióticos como rifampicina, el metronidazol, la norfloxacina, amoxicilina más ácido clavulánico y ciprofloxacina.
- Isavuconazol (para las infecciones fúngicas)
- Quelantes de fosfato (por ejemplo, sevelamer), utilizados en pacientes con insuficiencia renal crónica para reducir la absorción de fosfato en sangre.
- Telmisartán (para tratar la hipertensión).
- Deben evitarse las vacunas de organismos vivos. Su médico le aconsejará la más adecuada para usted.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Anticoncepción en mujeres

No debe usar MMF Sandoz durante el embarazo a menos que se lo indique claramente su médico. Su médico debe aconsejarle que utilice dos métodos anticonceptivos antes de empezar a tomar MMF Sandoz, durante el tratamiento y hasta 6 semanas después de haber dejado de tomarlo. Consulte con su médico cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Esto es debido a que el micofenolato de mofetilo puede causar aborto espontáneo o daño al feto, incluyendo problemas con el desarrollo de sus oídos.

Consulte con su médico lo antes posible si piensa que su método de anticoncepción puede no haber sido efectivo o si olvidó tomar la píldora anticonceptiva.

Si está embarazada, queda embarazada o tiene pensado tener hijos en un futuro próximo, dígaselo rápidamente a su médico.

Las mujeres en edad fértil, susceptibles a quedar embarazadas, deben realizarse un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con MMF Sandoz. Sólo se puede iniciar el tratamiento con MMF Sandoz si el test es negativo.

Se considera que no es susceptible de quedar embarazada, si su caso es uno de los siguientes:

- Se encuentra en el período post-menopáusico, es decir, tiene por lo menos 50 años y su último periodo tuvo lugar hace más de un año (si sus periodos han cesado debido a un tratamiento para el cáncer, todavía cabe la posibilidad de que pueda quedar embarazada).
- Le han extirpado las trompas de falopio y ambos ovarios mediante cirugía (salpingoooforectomía bilateral).
- Le han extirpado el útero mediante cirugía (histerectomía).
- Si sus ovarios no funcionan (fallo ovárico prematuro que ha sido confirmado por un ginecólogo especialista).
- Nació con una de las siguientes enfermedades raras que hacen imposible un embarazo: el genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Es una niña o adolescente que no ha empezado a tener la menstruación.

Anticoncepción en hombres

Siempre debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta 90 días después de dejar de tomar MMF Sandoz. Si está planeando tener un hijo, su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

NOVARTIS DERMANMAT S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico – M.N. 15101

El uso de preservativos no está limitado a la capacidad reproductiva, ya que deben utilizarse también en hombres que se hayan sometido a una vasectomía, debido a los riesgos asociados al fluido seminal.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico le hablará sobre los riesgos y las alternativas de tratamiento que puede tomar para prevenir el rechazo del órgano trasplantado si:

- Tiene intención de quedar embarazada.
- Tiene algún retraso o cree que puede haber tenido un retraso en su período menstrual, si tiene un sangrado menstrual inusual o sospecha que puede estar embarazada.
- Ha tenido relaciones sexuales sin usar un método anticonceptivo eficaz.

Si queda embarazada durante el tratamiento con MMF Sandoz debe informar a su médico inmediatamente. Sin embargo siga tomando MMF Sandoz hasta que vea a su médico.

Embarazo
El micofenolato de mofetilo causa una frecuencia muy elevada de abortos espontáneos (50%) y daños graves en el bebé no nacido (23-27%). Entre las malformaciones que han sido notificadas se encuentran anomalías de oídos, de ojos, de cara (labio y paladar hendido), del desarrollo de los dedos, de corazón, esófago (tubo que conecta la garganta con el estómago), riñones y sistema nervioso (por ejemplo espina bífida (donde los huesos de la columna no se desarrollan correctamente)). Su bebé se puede ver afectado por una o más de éstas. Si es una mujer en edad fértil debe tener un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y debe seguir los consejos de anticoncepción que le proporcione el médico. Su médico, puede solicitarle más de una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia
No tome micofenolato de mofetilo si está en periodo de lactancia. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Toma de MMF Sandoz con los alimentos y bebidas
La toma de alimentos y bebidas no tiene efecto en su tratamiento con MMF Sandoz.

Conducción y uso de máquinas
Micofenolato de mofetilo no ha mostrado perjudicar la habilidad para conducir o manejar maquinaria.

3. USO APROPIADO DE MMF SANDOZ
Siga exactamente las instrucciones de administración de MMF Sandoz indicadas por su médico. Consulte a su médico y/o farmacéutico si tiene dudas. La dosis depende del tipo de trasplante

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico – M.N. 13101
Apoderado

que tenga. A continuación se muestran las dosis habituales. Debe continuar con el tratamiento el tiempo necesario para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

a) Cómo tomar MMF Sandoz 250 cápsulas duras

La dosis normal es:

Trasplante de riñón

Adultos:

La primera dosis debe administrarse en las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 8 cápsulas (2 g de sustancia activa), administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 4 capsulas por la mañana y otras 4 por la noche.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

La dosis administrada varía en función del tamaño del niño. El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m^2 administrada dos veces al día, hasta un máximo de 2 g por día.

MMF Sandoz debe ser prescripto únicamente en pacientes con una superficie corporal de 1,25 m^2 como mínimo.

Con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m^2 deben recibir 750 mg, 2 veces por día (dosis diaria 1,5 g).

Con superficie corporal > de 1,5 m^2 debe recibir 1 g, 2 veces por día (dosis diaria total 2 g).

Trasplante de corazón

Adultos:

La primera dosis debe administrarse dentro de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa), administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 por la noche.

Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de MMF Sandoz en niños que han recibido un trasplante de corazón.

Trasplante de hígado

Adultos:

Se debería administrar micofenolato mofetilo endovenoso durante los primeros 4 días luego del trasplante hepático y luego comenzar con la administración por vía oral tan pronto como esta vía sea tolerada. La dosis diaria recomendada es de 12 cápsulas (3 g de sustancia activa) administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 6 cápsulas por la mañana y otras 6 cápsulas por la noche.

Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de MMF Sandoz en niños que han recibido un trasplante de hígado.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico – M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

b) Cómo tomar MMF Sandoz 500 comprimidos

La dosis normal es:

Trasplante de riñón

Adultos:

La primera dosis debe administrarse en las 72 horas posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 4 comprimidos (2 g de sustancia activa), administrados en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 2 comprimidos por la mañana y otros 2 por la noche.

Niños (entre 2 y 18 años):

La dosis administrada varía en función del tamaño del niño. El médico decidirá cuál es la dosis más adecuada teniendo en cuenta la superficie corporal (peso y estatura). La dosis recomendada es de 600 mg/m^2 administrada 2 veces al día.

Trasplante de corazón

Adultos:

La primera dosis debe administrarse dentro de los 5 días posteriores a la operación de trasplante. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa) administrada en 2 tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 por la noche.

Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de MMF Sandoz en niños que han recibido un trasplante de corazón.

Trasplante de hígado

Adultos:

Se debería administrar micofenolato mofetilo endovenoso durante los primeros 4 días luego del trasplante hepático y luego comenzar con la administración por vía oral tan pronto como esta vía sea tolerada. La dosis diaria recomendada es de 6 comprimidos (3 g de sustancia activa) administrada en dos tomas separadas. Esto significa tomar 3 comprimidos por la mañana y otros 3 por la noche.

Niños:

No se dispone de datos que recomienden el uso de micofenolato de mofetilo en niños que han recibido un trasplante de hígado.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada la dosis recomendada es 4 cápsulas o 2 comprimidos (1 g), 2 veces por día, y 6 cápsulas o 3 comprimidos (1,5 g), 2 veces al día para trasplante cardíaco o hepático en este grupo de edad.

Uso en Insuficiencia renal

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gerente Asuntos Regulatorios
Apoderada

En pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular menor de 25 ml/min/1,73 m^2), deben evitarse dosis mayores a 4 cápsulas o 2 comprimidos (1 g), 2 veces por día, fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Pacientes con insuficiencia hepática sometidos a trasplante renal no necesitan ajuste de dosis.

Uso en insuficiencia hepática severa
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con trasplante renal y enfermedad parenquimatosa hepática severa. No hay datos disponibles en pacientes con trasplante cardiaco y enfermedad parenquimatosa hepática severa.

Forma de uso y vía de administración
Tragar las cápsulas o los comprimidos enteros con un vaso de agua. No los rompa ni los triture y no tome ninguna cápsula o comprimido que se haya roto o abierto. Evite el contacto con el polvo que se derrame de las capsulas dañadas. Si se rompe o abre accidentalmente una capsula, lávese la piel con agua y jabón.
Si le entra polvo en los ojos o en la boca, enjuáguelos con abundante agua corriente.
El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Si toma más MMF Sandoz del que debiera
En caso de sobredosis o ingesta accidental consulte a su médico o farmacéutico o llame al servicio de toxicología.
Es posible que una sobredosis de micofenolato de mofetilo pueda producir una supresión excesiva del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a las infecciones y supresión de la médula ósea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar MMF Sandoz:
No se preocupe, tómelo en cuanto se acuerde.
Si ya está cerca del momento de tomar una próxima dosis, espere hasta entonces y después continúe a las horas habituales.
No tome una dosis doble para compensar las olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con MMF Sandoz
La interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomarlo, a no ser que se lo indique su médico.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, MMF Sandoz puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Fabio Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Consulte con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Si tiene síntoma de infección como fiebre o dolor de garganta.
- Si le aparecen moretones o una hemorragia de forma inesperada.
- Si tiene erupción, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (tal como anafilaxia, angioedema).

Problemas frecuentes

Algunos de los problemas más frecuentes son diarrea, disminución de la cantidad de glóbulos blancos o glóbulos rojos en la sangre, infección y vómitos. Su médico le realizará análisis de sangre regularmente, para controlar cualquier cambio en:

- El número de células sanguíneas.
- Los niveles en sangre de sustancias como azúcar, grasa o colesterol.

La aparición de efectos adversos es más probable en niños que en adultos. Estos incluyen diarrea, infecciones, disminución de los glóbulos blancos y glóbulos rojos en sangre.

Combatir infecciones

El tratamiento con MMF Sandoz reduce las defensas del organismo. Esto es para prevenir el rechazo del trasplante. Por esta razón, el organismo tampoco puede combatir las infecciones tan eficazmente como en condiciones normales. Esto significa que puede contraer más infecciones de lo habitual. En estas se incluyen infecciones que afecten al cerebro, a la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y sistema urinario.

Cáncer de piel y linfático

Al igual que ocurre en los pacientes que toman este tipo de medicamentos (inmunosupresores), un número muy reducido de pacientes tratados con MMF Sandoz han desarrollado cáncer de tejidos linfoides y piel.

Efectos generales no deseados

Se pueden presentar efectos adversos de tipo general que afecten a todo su cuerpo. Estos incluyen reacciones alérgicas graves (como anafilaxia, angioedema), fiebre, sensación de mucho cansancio, dificultad para dormir, dolores (como dolor de estómago, dolor en el pecho, dolores articulares o musculares, dolor al orinar), dolor de cabeza, síntomas gripales, hinchazón.

Otros efectos adversos pueden ser:

Problemas en la piel

Acné, herpes labiales, herpes zoster, crecimiento de la piel, pérdida del pelo, erupción cutánea, picor.

Problemas urinarios

Problemas de riñón o necesidad de orinar con frecuencia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Problemas del sistema digestivo y la boca

- Encías hinchadas y úlceras bucales.
- Inflamación del páncreas, del colon o del estómago.
- Problemas intestinales que incluyen hemorragia, problemas de hígado.
- Estreñimiento, sensación de malestar (náuseas), indigestión, pérdida de apetito, flatulencia.

Problemas del sistema nervioso

Sensación de mareo, somnolencia o entumecimiento.
Temblor, espasmos musculares, convulsiones.
Sensación de ansiedad o depresión, cambios en el estado de ánimo o de pensamiento.

Problemas cardíacos y de vasos sanguíneos

Cambios en la presión arterial, latido anormal del corazón y ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

Problemas pulmonares

Neumonía, bronquitis.
Dificultad respiratoria, tos, que puede deberse a bronquiectasias (una condición en la cual las vías pulmonares están anormalmente dilatadas) o fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón).
Consulte a su médico si desarrolla tos persistente o si le falta el aliento.
Líquido en los pulmones o en el interior del tórax.
Problemas en los senos nasales.

Otros problemas como:

Pérdida de peso, gota, niveles altos de azúcar en sangre, hemorragia, moretones.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE MMF SANDOZ

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada cápsula dura de MMF Sandoz 250 contiene:
Micofenolato de mofetilo..... 250 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado 29,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Povidona (K-90F) 6,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Novartis Argentina S.A.
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico – M.N. 15101
Apoderado

IF-2018-30603818-APN-DNPM#ANMAT

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Cada comprimido recubierto de MMF Sandoz 500 contiene:
Micofenolato de mofetilo..... 500 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 281,00 mg; Povidona 22,00 mg; Talco 18,00 mg; Croscarmelosa sódica 30,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg; Opadry Violeta 20B50135 25,00 mg.

Presentaciones
MMF Sandoz 250: Envases conteniendo 50, 100, 200, 250, 300 y 600 cápsulas duras, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.
MMF Sandoz 500: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

"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"****.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.983

Elaborado en:
Sandoz Private Limited
Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe
Navi Mumbai – India

Importado por:
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

Última revisión: 07/2018 (CDS 05/2018). Aprobado por Disposición N° .....

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codigo 1 DOCWANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50603826-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-36485227-Inf. pacientes, Certificado N°56.983.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 16:35:35 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 16:35:36 -03'00'