



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-103649831-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-103649831-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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MMF SANDOZ / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg y 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 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MMF SANDOZ / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-09020607-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-09020515-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-09020466-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.983, 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 y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-103649831-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.13 15:54:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.13 15:54:57 -03:00

MMF Sandoz®
Micofenolato de mofetilo

250 mg

Cápsulas duras

Industria India

Venta bajo receta

Contenido: 100 cápsulas duras.

Fórmula

Cada cápsula dura de MMF Sandoz 250 contiene:

Micofenolato de mofetilo.....250 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona (K-90F) Estearato de magnesio, c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura inferior a 30° C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.983

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Vto.:

Lote:

NOTA: El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 100, 250, 300, 600 cápsulas duras siendo esta última de uso hospitalario



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103649831 ROT CAP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:32 -03:00

MMF Sandoz®
Micofenolato de mofetilo
500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta

Contenido: 50 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de MMF Sandoz 500 contiene:

Micofenolato de mofetilo.....500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona, Talco, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry Violeta 20B50135, c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

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 Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Vto.:

Lote:

NOTA: El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 10, 20, 30, 40, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo esta última de uso hospitalario



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103649831 ROT COMP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:13 -03:00

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 FARMACOLOGICASGrupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores.Código ATC: L04AA06.**Propiedades farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetilico 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.

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,

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 m²), 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/m² 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)

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/m², 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 m² como mínimo.

Con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir 750 mg, 2 veces por día (dosis diaria total: 1,5 g).

Con superficie corporal > de 1,5 m² 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 m², 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 cardíaco.

Trasplante hepático

Adultos: se debería administrar micofenolato de 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 m²), 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 cardíacos 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 cardíaco 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.

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, cardíaco 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

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. El ácido micofenólico tiene un efecto citostático sobre los linfocitos B y T, por lo que puede producirse un aumento de la gravedad de la COVID-19. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de MMF Sandoz para los pacientes en casos de COVID-19 clínicamente significativa.

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 $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), 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 fallo de la médula ósea.

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, adición o suspensión de un medicamento con el que podría interactuar).

No se ha establecido el riesgo/beneficio de micofenolato mofetilo en combinación con sirolimus (ver Interacciones medicamentosas).

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis

Efectos teratogénicos

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.

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 debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar al menos un método confiable de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento con micofenolato, a lo largo del tratamiento con micofenolato y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento. Se recomienda el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos complementarios.

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 mujeres

Debido a la sólida evidencia clínica que muestra un alto riesgo de aborto y malformaciones congénitas cuando se utiliza micofenolato 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 antes de comenzar el tratamiento con micofenolato, a lo largo del tratamiento y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento.

Se aconseja utilizar simultáneamente dos métodos complementarios de anticoncepción para minimizar el riesgo potencial de falla de las medidas anticonceptivas y de embarazo no intencionado.

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.

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, ciclopirina 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.

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 C_{max} y del ABC_{0-12h} 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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 trasplante 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

La influencia de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. MMF Sandoz puede causar somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión, y por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total estimado de 1557 pacientes en cinco ensayos clínicos recibieron micofenolato de mofetilo para la prevención del rechazo agudo de trasplante de órgano. De estos, 991 fueron incluidos en tres estudios renales, 277 en un estudio hepático, y 289 en un estudio cardiaco. En los estudios cardiaco y hepático y en dos de los estudios renales se utilizó como comparador azatioprina mientras que el otro estudio renal fue controlado con placebo. En todos los brazos de tratamiento los pacientes recibieron también ciclosporina y corticosteroides. Los tipos de reacciones adversas notificadas durante el periodo post-comercialización con micofenolato de mofetilo son similares a aquellos observados en los estudios controlados renal, cardiaco y hepático.

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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ocurridas durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS) junto con su frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Debido a las grandes diferencias observadas en la frecuencia de determinadas RAMs en las diferentes indicaciones para trasplante, la frecuencia se presenta por separado para los pacientes sometidos a trasplante renal, hepático y cardíaco.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización

Reacciones adversas al fármaco (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Trasplante renal n = 991	Trasplante hepático n = 277	Trasplante cardiaco n = 289
Infecciones e infestaciones			
Infecciones bacterianas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones fúngicas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Infecciones protozoarias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Infecciones virales	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			
Neoplasia benigna de piel	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Linfoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastorno linfoproliferativo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Neoplasia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Cáncer de piel	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aplasia pura de células rojas	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo en la médula ósea	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Equimosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Leucopenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Pseudolinfoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Acidosis	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hiperglicemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperpotasemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hiperlipidemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Hipocalcemia	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hiperuricemia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Gota	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Estado confusional	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Depresión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Agitación	Poco frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Ansiedad	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pensamiento anormal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertonía	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Parestesia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Somnolencia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Temblor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente

Convulsión	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocele	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombosis venosa	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vasodilatación	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Bronquiectasias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
Derrame pleural	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Fibrosis pulmonar	Muy rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Distensión abdominal	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Colitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución del apetito	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Esofagitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Ercutos	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Flatulencia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Gastritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Úlcera gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperplasia gingival	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Íleo	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de lactato deshidrogenasa sérica	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
Aumento de enzimas hepáticas	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hepatitis	Frecuente	Muy frecuente	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictericia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Acné	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente	Frecuente

Erupción cutánea	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrofia cutánea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Debilidad muscular	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Aumento de creatinina sérica	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de urea sérica	Poco frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematuria	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hernia	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Malestar	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Inhibidores de la síntesis de novo de purinas asociados al síndrome inflamatorio agudo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Nota: 991 (2 g / 3 g diarios de micofenolato de mofetilo), 289 (3 g diarios de micofenolato de mofetilo) y 277 (2 g diarios de micofenolato de mofetilo IV/3 g diarios de micofenolato de mofetilo oral) pacientes fueron tratados en ensayos en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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).

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

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones bacterianas, víricas o fúngicas (algunas de las cuales pueden conducir a un desenlace mortal), incluyendo aquellas causadas por agentes oportunistas y reactivación de virus latentes.; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver Advertencias y Precauciones). Las infecciones más graves fueron sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección por micobacteria atípica. Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (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 simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Los casos de nefropatía asociada al virus BK, así como los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al virus JC, han sido notificados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Las citopenias, que incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia, son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo y pueden conducir o contribuir a la aparición de infecciones y hemorragias (ver Advertencias y precauciones). Se han notificado agranulocitosis y neutropenia, por lo que se aconseja la monitorización regular de los pacientes que toman micofenolato mofetilo (ver Advertencias y precauciones). Se han notificado casos de anemia aplásica y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con micofenolato mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

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.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales más graves fueron ulceración y hemorragia, los cuales son riesgos conocidos asociados al micofenolato mofetilo. Las úlceras bucales, esofágicas, gástricas, duodenales e intestinales complicadas a menudo por hemorragia, así como hematemesis, melena, y formas hemorrágicas de gastritis y colitis, fueron notificadas con frecuencia durante los ensayos clínicos pivotaes. No obstante, los trastornos gastrointestinales más comunes fueron diarrea, náuseas y vómitos.

La investigación endoscópica en pacientes con diarrea relacionada con micofenolato de mofetilo ha revelado casos aislados de atrofia de las vellosidades intestinales (ver Advertencias y precauciones).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y período perinatal

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.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema, incluido el edema periférico, facial y escrotal, se notificó con mucha frecuencia durante los ensayos pivotaes. También se notificaron con mucha frecuencia dolor musculoesquelético como mialgia y dolor de cuello y espalda.

El síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de novo de purinas se ha descrito a partir de la experiencia post-comercialización como una reacción proinflamatoria paradójica asociada con micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico, caracterizada por fiebre, artralgia, artritis, dolor muscular y marcadores inflamatorios elevados. Los informes de casos publicados en la literatura mostraron una rápida mejoría tras la suspensión del medicamento.

Poblaciones especiales

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 /m² 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 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.

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

Notificación 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

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.

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 100 cápsulas duras.

MMF Sandoz 500: Envases conteniendo 50 comprimidos recubiertos.

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: septiembre 2022 (CDS v09 11/2021). Aprobado por Disposición N°



MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103649831 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.24 18:21:02 -03:00