

Departamento de Registro Farmacéutico

MYFORTIC® (ácido micofenólico como micofenolato sódico)
180 mg y 360 mg, comprimidos gastrorresistentes

Información básica para la prescripción

Versión 4.1

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en 24 de junio de 2024
vigor:

N.º de referencia (SLC): 2024-PSB/GLC-1417-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
MYFORTIC
Ácido micofenólico
Comprimidos recubiertos 180 mg y 360 mg

1 Marca comercial

MYFORTIC COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 180 mg

MYFORTIC COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 360 mg

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Comprimidos con recubrimiento entérico.

Sustancia activa

Un comprimido gastrorresistente contiene 180 o 360 mg de ácido micofenólico (AMF), equivalentes a 192,4 y 384,8 mg de micofenolato sódico.

Puede que las dos dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Almidón de maíz, povidona (K-30), crospovidona, lactosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

El recubrimiento del comprimido gastrorresistente de Myfortic 180 mg contiene ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo e indigotina.

El recubrimiento del comprimido gastrorresistente de Myfortic 360 mg contiene ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

Myfortic está indicado en combinación con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides para la profilaxis del rechazo agudo del injerto en pacientes receptores de un alotrasplante renal.

4 Posología y administración

Posología

La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastrorresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Si los pacientes están

recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MFM), el tratamiento puede sustituirse por 720 mg de Myfortic dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg).

Población destinataria general

El tratamiento con Myfortic debe ser instituido y mantenido por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

En los pacientes que acaban de recibir un trasplante se debe empezar a administrar Myfortic en el plazo máximo de 48 horas desde la intervención.

Myfortic puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten un retraso del funcionamiento del riñón trasplantado durante el postoperatorio (véase el apartado 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con disfunción renal crónica severa (filtración glomerular $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes receptores de un trasplante renal que padezcan una hepatopatía parenquimatosa severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han demostrado la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos con trasplante renal (véase el apartado 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Tratamiento durante los episodios de rechazo

El rechazo del injerto renal no afecta la farmacocinética del ácido micofenólico; no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic.

Modo de administración

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse, para así no dañar la integridad del recubrimiento entérico (véanse los apartados 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y 14 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA).

5 Contraindicaciones

Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado 2 DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN).

6 Advertencias y precauciones

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

Myfortic es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH). Por lo tanto, en teoría, no debe administrarse a los pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), como los aquejados de síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de gestación malograda, incluidos el aborto espontáneo y malformaciones congénitas. En las mujeres con capacidad de procrear no debe iniciarse el tratamiento con Myfortic hasta obtener una prueba de embarazo negativa. La información relativa al uso durante el embarazo y a los requisitos en materia de anticoncepción figura en el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Myfortic no debe usarse durante la lactancia materna (véase el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Neoplasias malignas

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores basados en varios fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de aparición de linfomas u otras neoplasias malignas, en especial de la piel (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). Dicho riesgo guarda relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de la piel es limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta llevando ropa protectora y usando un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones

Es preciso indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, la aparición imprevista de hematomas, las hemorragias o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la propensión a contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemias (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS).

Se han comunicado casos de reactivación de una hepatitis B (VHB) o C (VHC) en pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos, Myfortic y el MFM, que son derivados del AMF. Se recomienda vigilar la aparición de signos clínicos y analíticos de infección activa por el VHB o el VHC.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del AMF como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). Por lo general, en los pacientes afectados se daban factores de riesgo de LMP, como estar recibiendo un tratamiento inmunodepresor o

padecer una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y valorar la conveniencia de consultar a un neurólogo en caso de que la situación clínica lo indique. En el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten deterioro de la función renal debe considerarse la nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK (poliomavirus humano de tipo 1) (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe estudiarse la conveniencia de reducir la inmunodepresión total, si bien esta disminución puede poner en peligro el injerto.

Discrasias sanguíneas

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p. ej., neutropenia o anemia; véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS), que pueden guardar relación con el propio AMF, medicamentos concomitantes, infecciones víricas o una combinación de estas causas. A los pacientes en tratamiento con Myfortic se les deben realizar hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer mes, y mensuales durante el resto del primer año. Si aparece una discrasia sanguínea (p. ej., neutropenia con una cifra absoluta de neutrófilos $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ o anemia), puede ser conveniente interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados simultáneamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMF inducen la AEP; se desconoce asimismo la contribución relativa de los otros inmunodepresores y las combinaciones de estos en un esquema terapéutico inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias sanguíneas (véase anteriormente). En algunos casos, la AEP fue reversible y remitió al reducir la dosis del derivado del AMF o suspenderlo. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión puede poner en peligro el injerto. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, el tratamiento con Myfortic solo debe modificarse con una supervisión apropiada.

Vacunas

Es preciso informar a los pacientes de que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y de que no deben recibir vacunas atenuadas (véase el apartado 8 INTERACCIONES). La vacunación antigripal puede ser útil; antes de prescribirla deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

Trastornos gastrointestinales

Dado que los derivados del AMF se han asociado con una mayor incidencia de eventos adversos digestivos, incluidos casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinales, Myfortic debe administrarse con precaución en los pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo.

Administración junto con otros agentes

Myfortic se ha administrado junto con los siguientes agentes en ensayos clínicos: globulina antitimocítica, basiliximab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic administrado con otros inmunodepresores.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

A continuación figuran las reacciones adversas registradas en dos ensayos clínicos comparativos en los que se evaluó la seguridad de Myfortic y del micofenolato mofetilo en 423 pacientes con trasplante renal reciente y 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (aleatorizados en proporción 1:1). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los tratamientos en cada población.

Las reacciones adversas observadas con mucha frecuencia ($\geq 10\%$) al administrar Myfortic junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron leucopenia y diarrea.

Neoplasias malignas

Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento inmunodepresor compuesto por varios fármacos, entre ellos, el AMF, corren mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, en particular de la piel (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron neoplasias malignas con las siguientes frecuencias globales: apareció una enfermedad linfoproliferativa o un linfoma en 2 pacientes con trasplante reciente (0,9%) y 2 con trasplante en fase de mantenimiento (1,3%) que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; apareció un carcinoma cutáneo no melanocítico en el 0,9% de los pacientes con trasplante reciente y el 1,8% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; aparecieron otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes con trasplante reciente y el 0,6% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

Infecciones oportunistas

Todos los receptores de trasplantes corren un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas, y dicho riesgo aumenta con la cantidad total de tratamiento inmunodepresor (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En ensayos clínicos comparativos en pacientes con trasplante renal reciente que recibieron Myfortic junto con otros inmunodepresores durante un año, las infecciones oportunistas más frecuentes fueron las citomegalovirus, las candidiasis y el herpes simple. La frecuencia global de citomegalovirus (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% entre los pacientes con trasplante renal reciente y del 1,9% entre los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas (Tabla 7-1) se clasificaron por orden decreciente de frecuencia según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes

($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$), incluidos los casos aislados. A su vez, dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

En la Tabla 7-1 se muestran las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic que se notificaron en los dos ensayos de fase III multicéntricos, comparativos, aleatorizados y con doble enmascaramiento: uno de ellos se llevó a cabo en pacientes con trasplante renal reciente y el otro, en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento. En ambos se administró Myfortic en dosis de 1440 mg/d durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 7-1 Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos pivotaes de fase III

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones víricas, bacterianas y por hongos
Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía
Infrecuentes	Infección de la herida, sepsis*, osteomielitis*
Neoplasias benignas y malignas	
Infrecuentes	Papiloma de piel*, carcinoma basocelular*, sarcoma de Kaposi*, trastorno linfoproliferativo, carcinoma de células escamosas*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Leucopenia
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Infrecuentes	Linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatía*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia
Frecuentes	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Infrecuentes	Anorexia, hiperlipidemia, diabetes <i>mellitus</i> *, hipercolesterolemia*, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad
Infrecuentes	Percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, cefalea
Infrecuentes	Temblor, insomnio*
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Conjuntivitis*, visión borrosa*
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes	Taquicardia, edema pulmonar*
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión,
Frecuentes	Empeoramiento de la hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

Frecuentes	Tos, disnea, disnea de esfuerzo
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar mortal, congestión pulmonar*, sibilancias*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces sueltas, náuseas, vómitos
Infrecuentes	Sensibilidad abdominal, pancreatitis, eructos, halitosis*, íleo*, esofagitis*, úlcera péptica*, subíleo*, hemorragia gastrointestinal, boca seca*, ulceración labial*, obstrucción del conducto parotídeo*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hiperplasia gingival*, peritonitis*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Alopecia, contusión*, acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, astenia, mialgia
Infrecuentes	Dolor de espalda*, calambres musculares
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
Infrecuentes	Hematuria*, necrosis tubular renal*, constricción uretral
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, pirexia (fiebre)
Infrecuentes	Enfermedad de tipo gripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*

* Evento observado en un solo paciente (de un total de 372).

Nota: Los receptores de trasplante renal fueron tratados con 1440 mg diarios de Myfortic durante el plazo máximo de un año. El perfil toxicológico fue similar entre los receptores recientes y los que se encontraban en fase de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser inferior en este segundo grupo.

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas enumeradas a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura científica desde la comercialización de Myfortic. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se identificó la erupción como reacción adversa a partir de ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, la farmacovigilancia y las notificaciones espontáneas desde la comercialización.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis *de novo* de purinas.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del AMF:

Infecciones e infestaciones: Infecciones graves, a veces potencialmente mortales, que incluyen meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis, neutropenia, pancitopenia. Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados conjuntamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En general, los pacientes de edad avanzada corren mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos de Myfortic, los pacientes de edad avanzada que recibieron este medicamento como parte de una politerapia inmunodepresora no mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes.

8 Interacciones

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

Azatioprina: Se recomienda no coadministrar Myfortic y azatioprina, pues no se ha estudiado este uso concomitante (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Vacunas elaboradas con microbios vivos: No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes cuya respuesta inmunitaria sea deficiente. Puede que la respuesta inmunitaria humoral a otras vacunas esté disminuida (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

Aciclovir: En presencia de una disfunción renal puede que se alcancen concentraciones plasmáticas más elevadas de glucurónido del ácido micofenólico (GAMF) y de aciclovir. Existe, pues, la posibilidad de que ambos fármacos compitan por la secreción tubular y ello acarree un aumento aún mayor de las concentraciones de GAMF y de aciclovir. En estos casos se debe vigilar estrechamente a los pacientes.

Fármacos gastroprotectores

Antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra este con antiácidos. La administración de Myfortic junto con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio reduce en un 37% la exposición sistémica al AMF y en un 25% la concentración máxima de este. Se recomienda cautela al administrar antiácidos que contengan hidróxido de magnesio y de aluminio junto con Myfortic.

Inhibidores de la bomba de protones

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y 40 mg de pantoprazol dos veces al día redujo en un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) del AMF y en un 57% su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$). Sin embargo, en el mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

Ganciclovir: La adición de ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en el contexto de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal en tratamiento con Myfortic y ganciclovir es preciso cumplir las recomendaciones posológicas del ganciclovir y vigilar estrechamente al paciente.

Tacrólimus: En un ensayo de diseño cruzado con inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplante renal estables, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral® o con tacrólimus. El AUC media del AMF aumentó en un 19% y la $C_{\text{máx}}$ media se redujo en un 20% aproximadamente. En cambio, en el caso del GAMF, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ medias fueron alrededor de un 30% más bajas con el tacrólimus que con Neoral®.

Ciclosporina A: En pacientes con trasplante renal estables, la administración de Myfortic en el estado de equilibrio no modificó la farmacocinética de la ciclosporina A.

Interacciones previsibles que deben tenerse en cuenta

Colestiramina y fármacos que interfieren la circulación enterohepática: Dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Se requiere precaución al coadministrar colestiramina o fármacos que interfieran la circulación enterohepática, ya que podrían reducir la eficacia de Myfortic.

Anticonceptivos orales: Los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. No se prevé que los anticonceptivos orales tengan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que se desconoce el efecto a largo plazo de Myfortic sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la eficacia de estos últimos disminuya (véase el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones congénitas. Aunque no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Myfortic, según los datos del National Transplant Pregnancy Registry (NTPR) de los Estados Unidos, la administración de MFM junto con otros inmunodepresores durante el embarazo se asoció con una incidencia de malformaciones congénitas más alta, del 22% (4 casos entre 18 nacidos vivos expuestos al medicamento), frente a un 4-5% entre las receptoras de trasplante incluidas en el NTPR. Las malformaciones congénitas comunicadas con el uso del MFM comprenden, entre otras, anomalías del oído externo y otras anomalías faciales como labio y paladar hendidos, hernia congénita del diafragma, anomalías de las extremidades distales, el corazón, el esófago y el riñón. El uso del MFM durante el embarazo también se asoció con un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Dado que el MFM se convierte en AMF tras la administración oral o intravenosa, los riesgos mencionados también deben tenerse en cuenta en el caso de Myfortic. En estudios en animales se observó el poder teratogénico del AMF (véase «Datos en animales»).

Myfortic debe usarse durante el embarazo únicamente si los posibles beneficios superan el riesgo para el feto. Se debe indicar a las pacientes que, si se quedan embarazadas, han de consultar al médico de inmediato.

Datos en animales

En un estudio teratológico en ratas, la administración de micofenolato sódico durante la organogénesis dio lugar a malformaciones como anoftalmia, exencefalia y hernia umbilical con dosis orales de apenas 1 mg/kg/d. La exposición sistémica obtenida con esta dosis representa 0,05 veces la exposición clínica alcanzada con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 1440 mg/d de Myfortic.

En un ensayo sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la administración oral de AMF (en forma de sal sódica) durante la gestación y la lactancia provocó retrasos del desarrollo (reflejo pupilar anormal en las hembras y separación prepucial en los machos) con la dosis más elevada de 3 mg/kg, que es inferior a la DMRH basada en la superficie corporal.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el AMF se excreta en la leche materna humana. No hay datos de los efectos de Myfortic sobre los bebés alimentados con leche materna o la producción de leche. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y los lactantes podrían sufrir reacciones adversas graves, se debe decidir si la madre deja de amamantar durante el tratamiento y las 6 semanas posteriores a la finalización de este o si no toma el medicamento,

teniendo en cuenta la importancia de este para ella (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba de embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Myfortic hasta obtener una prueba de embarazo negativa.

Anticoncepción

Mujeres

Es indispensable que las mujeres con capacidad de procrear utilicen métodos anticonceptivos eficaces (es decir, con unas tasas de embarazo inferiores al 1%) antes de empezar el tratamiento con Myfortic, durante este y hasta seis semanas después de recibir la última dosis de Myfortic (véase el apartado 8 INTERACCIONES).

Varones

Se recomienda que los pacientes varones utilicen preservativo durante el tratamiento y hasta que hayan pasado 13 semanas desde la última dosis de Myfortic. Asimismo, se debe informar a los pacientes varones con capacidad de procrear de los riesgos que puede entrañar concebir un hijo o donar semen, y dichos pacientes deben comentar esos riesgos con un profesional sanitario cualificado. Además, se recomienda que las parejas femeninas de los pacientes varones utilicen métodos anticonceptivos eficaces (es decir, con unas tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento y hasta 13 semanas después de la última dosis de Myfortic.

Infertilidad

No hay datos de los efectos de Myfortic sobre la fertilidad humana. El micofenolato sódico no afectó la fertilidad de ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 40 mg/kg/d y 20 mg/kg/d, respectivamente, equivalentes a 9 y 4,5 veces (calculadas) la exposición clínica obtenida con la DMRH de 1440 mg de Myfortic al día (véase el apartado 13 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

10 Sobredosis

Ha habido notificaciones esporádicas de sobredosis deliberadas o accidentales de Myfortic, pero no todos los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con ellas.

En los casos de sobredosis en los que se notificaron eventos adversos, estos coincidieron con el perfil toxicológico conocido de la clase farmacológica. Así, una sobredosis de Myfortic podría causar una inmunodepresión excesiva y aumentar la propensión a contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemia. Si aparece una discrasia sanguínea (p. ej., neutropenia con una cifra absoluta de neutrófilos $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ o anemia), puede ser conveniente interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic (véanse los apartados 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y 7 REACCIONES ADVERSAS).

Aunque se puede recurrir a la diálisis para eliminar el metabolito inactivo (GAMF), no sería posible eliminar cantidades clínicamente significativas de la sustancia activa (AMF), debido en gran medida a su altísimo grado de unión a proteínas plasmáticas (97%). Los quelantes de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden reducir la exposición sistémica al AMF porque interfieren la circulación enterohepática de este.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor (código ATC: L04AA06).

Modo de acción

El AMF inhibe de manera más potente la proliferación de linfocitos T y B que la de otras células porque, a diferencia de otros tipos de células que pueden utilizar rutas de recuperación de purinas, los linfocitos dependen esencialmente de la síntesis de purinas *de novo* para proliferar. Por lo tanto, el modo de acción es complementario al de los inhibidores de la calcineurina, que interfieren la transcripción de citocinas y los linfocitos T en reposo.

Farmacodinámica

No corresponde.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral, la mayor parte del micofenolato sódico se absorbe. En consonancia con el hecho de que sean comprimidos con recubrimiento gastrorresistente, las concentraciones máximas de AMF tardan en alcanzarse entre 1,5 y 2 horas, aproximadamente. Los estudios *in vitro* han demostrado que la formulación gastrorresistente de Myfortic impide la liberación del AMF en un medio ácido como el estómago.

En pacientes con trasplante renal estables que recibían un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión, la absorción gastrointestinal del AMF fue del 93% y la biodisponibilidad absoluta, del 72%. La farmacocinética de Myfortic fue proporcional a la dosis y lineal en el intervalo de dosis estudiado de entre 180 y 2160 mg. Comparada con la administración en ayunas, la administración de 720 mg de Myfortic con una comida rica en grasas (55 g de grasas, 1000 calorías) no modificó la exposición sistémica al AMF (AUC), que es el parámetro farmacocinético de mayor interés en relación con la eficacia. No obstante, se observó una disminución del 33% de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) del AMF.

Distribución

El volumen de distribución del AMF en el estado de equilibrio es de 50 litros. Tanto el AMF como su glucurónido muestran un alto grado de unión a proteínas (el 97% y el 82%, respectivamente). En circunstancias en las que disminuyen los sitios de unión a proteínas (uremia, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, coadministración de fármacos con alto grado

de unión a proteínas), la concentración de AMF libre puede aumentar y los pacientes pueden correr mayor riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el AMF.

Biotransformación y metabolismo

La vida media del AMF es de 11,7 horas y su depuración es de 8,6 l/h. El AMF es metabolizado fundamentalmente por la glucuronosiltransferasa y se transforma en el glucurónido fenólico del AMF (glucurónido del ácido micofenólico o GAMF), que es el metabolito predominante del AMF y carece de actividad biológica. En pacientes con trasplante renal estables que estaban recibiendo tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión, aproximadamente el 28% de la dosis oral de Myfortic se transformaba en GAMF por el metabolismo de primer paso. La vida media del GAMF es más prolongada que la del AMF (15,7 horas aproximadamente) y su depuración es de 0,45 l/h.

Eliminación

Aunque en la orina se detectan cantidades insignificantes de AMF (<1,0%), la mayor parte de este se elimina por vía renal en forma del glucurónido. El GAMF secretado en la bilis es desconjugado por la flora intestinal y el AMF resultante puede así ser reabsorbido. Entre unas 6 y 8 horas después de haber administrado Myfortic se detecta un segundo pico de concentración de AMF que concuerda con la reabsorción del AMF desconjugado.

Farmacocinética en pacientes con trasplante renal que reciben un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión

En la Tabla 11-1 se muestran los parámetros farmacocinéticos medios del AMF tras la administración de Myfortic. La farmacocinética tras dosis únicas permite predecir la farmacocinética tras dosis múltiples y con el tratamiento prolongado. Al inicio del periodo postoperatorio, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ medias del AMF eran aproximadamente un 50% de las que se midieron seis meses después del trasplante.

Tabla 11-1 Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos del AMF tras la administración oral de Myfortic a pacientes con trasplante renal que recibían un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión

Adultos Dosis única $n = 24$	Dosis (oral)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
	720 mg	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Adultos Dosis múltiples $\times$ 6 días Dos veces al día $n = 12$	Dosis (oral)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
	720 mg	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)
Adultos Dosis múltiples $\times$ 28 días Dos veces al día $n = 36$	Dosis (oral)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
	720 mg	2,5	31,2 (18,1)	71,2 (26,3)

Adultos Dosis múltiples, tratamiento prolongado Dos veces al día (estudio ERL B301) <i>n</i> = 48	Dosis	T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC ₀₋₁₂ (µg*h/ml)
14 días después del trasplante	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 meses después del trasplante	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 meses después del trasplante	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Pacientes pediátricos Dosis única <i>n</i> = 10	Dosis	T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC _{0-∞} (µg*h/ml)
	450 mg/m ²	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Según datos preliminares, la exposición al AMF no varía de manera clínicamente significativa en función de la edad.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños. Hay pocos datos farmacocinéticos del uso de Myfortic en niños. En la tabla anterior se muestran las medias (DE) de los parámetros farmacocinéticos del AMF en pacientes pediátricos con trasplante renal estables que estaban recibiendo un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión. Comparados con receptores adultos de trasplante renal, estos pacientes pediátricos mostraron una mayor variabilidad del AUC y la C_{máx} del AMF. Con esta dosis, el AUC media del AMF fue superior a la medida habitualmente en los adultos tratados con 720 mg de Myfortic. La depuración aparente media del AMF era de 7,7 l/h aproximadamente. Se calcula que una dosis de Myfortic de entre 200 y 300 mg/m² daría lugar a un AUC del AMF de entre 30 y 50 µg*h/ml.

Sexo biológico

La farmacocinética de Myfortic no difiere en grado clínicamente significativo entre varones y mujeres.

Raza o etnia

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

Disfunción renal

El grado de disfunción renal no afecta la farmacocinética del AMF en un intervalo que va desde una función normal hasta la insuficiencia renal absoluta. En cambio, la exposición al GAMF aumenta con el grado de disfunción renal y es unas 8 veces mayor en presencia de anuria. La hemodiálisis no afecta la depuración del AMF ni la del GAMF. La concentración de AMF libre también puede aumentar de manera significativa en caso de insuficiencia renal, probablemente debido a la disminución de la unión del AMF a proteínas plasmáticas en presencia de altas concentraciones sanguíneas de urea.

Disfunción hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica, la hepatopatía parenquimatosa casi no afectó los procesos de glucuronidación hepática del AMF. Es probable que los efectos de la hepatopatía sobre dichos procesos dependan de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, si predominan las lesiones biliares, como en la cirrosis biliar primaria, puede que los efectos sean distintos.

12 Estudios clínicos

La aprobación de Myfortic (AMF) en adultos se basó en los resultados de dos estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados y con doble enmascaramiento en los que se utilizó como fármaco comparativo el producto comercializado CellCept (MFM). En ambos, el AMF mostró una eficacia y una seguridad equiparables a las del MFM. El primer estudio, que incluyó a 423 adultos con trasplante renal reciente (ERL B301), reveló que la eficacia del AMF era equivalente a la del MFM, y que su perfil toxicológico era equiparable. En el segundo estudio, llevado a cabo en 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (ERL B302), se constató que los pacientes que recibían un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con MFM podían sustituir este por el AMF sin riesgos ni menoscabo de la eficacia.

Adultos con trasplante renal reciente (estudio ERL B301)

En este estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y doble placebo (ERL B301), se incluyó a 423 pacientes de entre 18 y 75 años con trasplante renal reciente (AMF = 213, MFM = 210). Se concibió para evaluar de manera prospectiva la equivalencia terapéutica entre el AMF y el MFM basándose en la incidencia de ineficacia (es decir, rechazo agudo confirmado por biopsia [RACB], pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento) en los primeros 6 meses de tratamiento (primer criterio de valoración principal) y en la incidencia de muerte, pérdida del injerto o pérdida de contacto durante el seguimiento a los 12 meses (segundo criterio de valoración principal).

Los pacientes empezaron a recibir 1,44 g/d de AMF o 2 g/d de MFM en un plazo máximo de 48 horas desde el trasplante y luego durante un periodo de 12 meses, junto con ciclosporina y corticoesteroides. El 39,4% de los pacientes del grupo del AMF y el 42,9% de los del grupo del MFM recibieron un tratamiento de inducción con anticuerpos.

Se demostró la equivalencia terapéutica sobre la base de la incidencia de ineficacia a los 6 meses (del 25,8% con el AMF y del 26,2% con el MFM; IC del 95%: [-8,7; +8,0]). A los 12 meses, la incidencia de RACB, pérdida del injerto o muerte era del 26,3% con el AMF y del 28,1%

con el MFM, y la incidencia de RACB solo era del 22,5% y el 24,3%, respectivamente. Entre los pacientes con RACB, la incidencia de rechazo agudo severo fue del 2,1% con el AMF y del 9,8% con el MFM ($p = ns$).

Tabla 12-1 **Análisis del criterio principal de valoración de la eficacia y de sus componentes a los 6 y los 12 meses (estudio ERL B301)**

	AMF 1,44 g/d (n = 213)	MFM 2 g/d (n = 210)	IC del 95% AMF-MFM
A los 6 meses	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7; 8,0)
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2; 6,7)
Pérdida del injerto o muerte	8 (3,8)	11 (5,2)	(-5,4; 2,5)
Pérdida del injerto	7 (3,3)	9 (4,3)	(-4,6; 2,6)
Muerte	1 (0,5)	2 (1,0)	
Pérdida de contacto durante el seguimiento*	3 (1,4)	0	
A los 12 meses			
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5; 8,6)
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8; 6,3)
Pérdida del injerto o muerte	10 (4,7)	14 (6,7)	(-6,4; 2,4)
Pérdida del injerto	8 (3,8)	9 (4,3)	(-4,3; 3,2)
Muerte	2 (0,9)	5 (2,4)	
Pérdida de contacto durante el seguimiento*	5 (2,3)	0	

* «Pérdida de contacto durante el seguimiento»: pacientes cuyo contacto se perdió durante el seguimiento sin que antes hubieran sufrido rechazo agudo confirmado por biopsia o pérdida del injerto ni hubieran fallecido. Se cumplieron los criterios de equivalencia terapéutica, ya que el IC del 95% de la diferencia de incidencia del criterio de valoración principal (RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento a los 6 meses) estaba incluido totalmente en el intervalo (-12%; 12%).

Los perfiles toxicológicos y hematológicos globales eran similares entre los dos grupos. La incidencia de eventos adversos presuntamente relacionados con el medicamento fue del 51,1% en el grupo del AMF y del 60,5% en el del MFM. No se observó ninguna diferencia en la incidencia global de infecciones. La incidencia global de infecciones graves fue del 22,1% en el grupo del AMF y del 27,1% en el del MFM. La incidencia de neumonía grave fue inferior en el grupo del AMF (0,5% frente al 4,3%, $p = 0,01$). No hubo diferencias en la incidencia global de eventos adversos gastrointestinales (el 80,8% con el AMF frente al 80% con el MFM, $p = ns$).

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

El estudio en pacientes con trasplante en fase de mantenimiento se llevó a cabo en 322 pacientes (AMF = 159, MFM = 163) de entre 18 y 75 años que habían recibido un trasplante renal hacía al menos 6 meses y habían estado en tratamiento con 2 g/d de MFM más ciclosporina, y con o

sin corticoesteroides, durante al menos 4 semanas antes de ingresar en el estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 al tratamiento con AMF (1,44 g/d) o con MFM (2 g/d) durante 12 meses. El criterio de valoración de la eficacia era la incidencia de ineficacia (es decir, el RACB, la pérdida del injerto o la muerte) a los 6 y los 12 meses.

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

Tabla 12-2 Criterios secundarios de valoración de la eficacia (estudio ERL B302)

	Myfortic 1,44 g/d (n = 159)	MFM 2 g/d (n = 163)	(IC del 95%) Myfortic-MFM
A los 6 meses	n (%)	n (%)	
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1; 2,4)
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, rechazo crónico confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4; 4,2)
Rechazo agudo	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9; 5,5)
Rechazo agudo confirmado por biopsia	2 (1,3)	2 (1,2)	-
Rechazo crónico confirmado por biopsia	4 (2,5)	4 (2,5)	-
Pérdida de contacto durante el seguimiento*	4 (2,5)	6 (3,7)	-
Pérdida del injerto o muerte	0	2 (1,2)	-
A los 12 meses	n (%) n = 110	n (%) n = 113	-
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia, rechazo crónico confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento	13 (11,8)	15 (13,3)	-
Pérdida de contacto durante el seguimiento*	7 (6,4)	8 (7,1)	
Pérdida del injerto o muerte	1 (0,9)	4 (3,5)	

* «Pérdida de contacto durante el seguimiento»: pacientes cuyo contacto se perdió durante el seguimiento sin que antes hubieran sufrido RACB o pérdida del injerto ni hubieran fallecido.

El estudio en pacientes con trasplante en fase de mantenimiento también mostró que el perfil toxicológico global era similar, salvo en el caso de la incidencia de infecciones graves (del 8,8% con el AMF frente al 16% con el MFM; $p < 0,05$). La incidencia de infecciones en conjunto fue del 59% en cada grupo. Hubo menos casos de neumonía en el grupo del AMF (1,9%) que en el del MFM (4,9%), pero la diferencia no era estadísticamente significativa. Se observó una incidencia similar de eventos adversos gastrointestinales en conjunto (del 69,2% con el AMF y del 61,8% con el MFM), aunque la incidencia de «cualquier evento adverso gastrointestinal» fue numéricamente superior en los pacientes tratados con el AMF durante un periodo de hasta

12 meses (incidencia del 29,6% frente al 24,5% en el mes 12) y el aumento de la severidad de los eventos gastrointestinales tendió a ser menor entre los pacientes tratados con el AMF.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los órganos básicos más afectados en los estudios toxicológicos del micofenolato sódico en ratas y ratones. Se determinó que la anemia aplásica regenerativa era la manifestación de toxicidad limitante de la dosis en los roedores expuestos al AMF. En la evaluación de los mielogramas se observó una disminución importante de las células de la serie roja (normoblastos y eritroblastos policromáticos), esplenomegalia dependiente de la dosis y aumento de la hematopoyesis extramedular. Estos efectos se observaron con unas exposiciones sistémicas equivalentes o inferiores a la exposición clínica obtenida con la dosis recomendada de 1440 mg/d de Myfortic en pacientes con trasplante renal.

El perfil de toxicidad preclínica del micofenolato sódico concuerda con los eventos adversos observados en los seres humanos expuestos al AMF, que ahora aportan datos sobre la seguridad más pertinentes para la población de pacientes (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS).

La tolerabilidad de las dosis orales únicas de AMF era moderadamente buena en ratas (DL₅₀ de entre 350 y 700 mg/kg), buena en ratones y monos (DL₅₀ superior a 1000 mg/kg) y extremadamente buena en conejos (DL₅₀ superior a 6000 mg/kg).

Toxicidad reproductiva

La información sobre la toxicidad reproductiva figura en el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Carcinogenia y mutagenia

En un estudio de carcinogenia de 104 semanas realizado en ratas, el micofenolato sódico administrado por vía oral en dosis diarias de hasta 9 mg/kg no resultó cancerígeno. La mayor dosis estudiada dio lugar a una exposición sistémica entre 0,6 y 1,2 veces superior, aproximadamente, a la observada en pacientes con trasplante renal tratados con la dosis recomendada de 1440 mg/d. Un estudio paralelo llevado a cabo en ratas con micofenolato mofetilo arrojó resultados similares. El micofenolato sódico administrado por vía oral en dosis diarias de hasta 200 mg/kg no resultó cancerígeno en un estudio de carcinogenia de 26 semanas de duración realizado en un modelo de ratón transgénico *p53*^{+/-} (heterocigoto). La mayor dosis estudiada fue de 200 mg/kg y dio lugar a una exposición sistémica unas 5 veces mayor que la observada en pacientes con trasplante renal (1440 mg/d).

El poder genotóxico del micofenolato sódico se determinó en cinco ensayos. El AMF resultó genotóxico en el ensayo de mutación del gen de la timidina-cinasa en células de linfoma murino, la prueba de los micronúcleos en células V79 de hámster chino y la prueba de los micronúcleos en ratones *in vivo*. El micofenolato sódico no era genotóxico en el ensayo de mutaciones bacterianas ni en el ensayo de anomalías cromosómicas en linfocitos humanos. La dosis más baja que mostró efectos genotóxicos en una prueba de los micronúcleos en médula ósea de ratón dio lugar a una exposición sistémica (AUC o C_{máx}) unas 3 veces superior a la observada en

pacientes con trasplante renal que habían recibido la dosis clínica estudiada de 1440 mg de Myfortic al día. Es probable que la actividad mutágena observada se debiera a un cambio de la abundancia relativa de nucleótidos en la reserva celular utilizada para la síntesis del ADN.

Fertilidad

Con dosis orales de hasta 40 mg/kg/d, el micofenolato sódico no afectó la fertilidad de ratas macho. La exposición sistémica que se logra con esta dosis es unas 9 veces mayor que la exposición clínica alcanzada con la DMRH clínica estudiada de 1440 mg de Myfortic al día. No se observaron efectos en la fertilidad de las hembras con dosis de hasta 20 mg/kg/d; con esta dosis ya se había observado toxicidad materna y embrionaria.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No corresponde.

Precauciones especiales de conservación

Véase la caja plegable.

Myfortic no debe usarse tras la fecha de caducidad (<<EXP>>) indicada en el envase.

No conservar a temperaturas superiores a 30 °C. Los comprimidos gastrorresistentes de 180 mg y 360 mg de Myfortic deben protegerse de la humedad.

Conserve el medicamento en la caja y el envase originales.

La información puede diferir en algunos países.

Myfortic debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse, para así no dañar el recubrimiento gastrorresistente (véanse los apartados 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se ha comprobado que el micofenolato sódico es teratógeno (véase el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Si, por el motivo que fuera, se llegara a triturar el comprimido de Myfortic, se debe evitar la inhalación del polvo o su contacto directo con la piel o las mucosas.

Precauciones especiales de eliminación

Todo el producto no utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Fabricante

Ver envase secundario.

Tracking Number: 2024-PSB/GLC-1417-s