

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MYFORTIC® 360 (Micofenolato sódico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido gastroresistente con cubierta peculiar
<b>Fortaleza:</b>	360 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 12 blísteres de PA/AL/PVC con 10 comprimidos gastroresistentes de cubierta peculiar.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1- NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH, Wehr, Alemania. Producto terminado. 2- LEK D.D. PE PROIZVODNJA, Lendava, Eslovenia. Acondicionador primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-013-N01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de enero de 2004
<b>Composición:</b>	Cada comprimido gastroresistente con cubierta peculiar contiene: Ácido micofenólico (eq. a 384,8 mg de micofenolato sódico) 360,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### **.Indicaciones terapéuticas:**

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

### **Contraindicaciones:**

Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico o al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento (véase el apartado EXCIPIENTES).

### **Precauciones:**

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

Myfortic es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). En consecuencia, en teoría, debe evitarse en pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

Mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. El tratamiento con Myfortic no debe iniciarse en mujeres en edad de procrear hasta obtener una prueba de embarazo negativa. Véase la información sobre el uso durante el embarazo y la necesidad de usar métodos anticonceptivos en el

apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y PACIENTES DE SEXO MASCULINO.

Myfortic no debe usarse durante la lactancia (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y PACIENTES DE SEXO MASCULINO).

#### Cáncer

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores a base de asociaciones de fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular cutáneas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo parece relacionarse con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para minimizar 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 necesario indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, hematoma inesperado, hemorragia o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la sensibilidad a infecciones, incluidas las infecciones oportunistas o mortales y la septicemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del ácido micofenólico, como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes implicados presentaban generalmente factores de riesgo de LMP, como puede ser un tratamiento inmunodepresor o una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y consultar a un neurólogo si el estado clínico lo requiere. En los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal, el diagnóstico diferencial debe abarcar la nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe considerarse la posibilidad de reducir la inmunodepresión total; sin embargo, dicha reducción podría poner en peligro el injerto en los pacientes trasplantados.

#### Discrasias sanguíneas

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p.ej. neutrocitopenia o anemia, véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), que pueden relacionarse con el propio AMF, con medicamentos concomitantes, con infecciones víricas o con una combinación de estas causas. Los pacientes que tomen Myfortic deben someterse a hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer meses, y mensuales durante el resto del primer año. En caso de discrasia sanguínea (p.ej. neutrocitopenia con un recuento absoluto de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia) puede ser conveniente interrumpir o suspender 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 REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMP inducen la AEP; también se desconoce la contribución relativa de los otros inmunodepresores y sus asociaciones incluidos en el régimen inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias sanguíneas (véase arriba). En algunos casos, la AEP fue reversible al reducir la dosis del derivado del AMF o al 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 sólo debe modificarse con una supervisión apropiada.

#### Vacunas

Debe advertirse a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y que debe evitarse el uso de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos), véase el apartado INTERACCIONES. Antes de prescribir la vacuna antigripal, deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

#### Trastornos gastrointestinales

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

#### Asociación con otros fármacos

Myfortic se ha asociado con los siguientes fármacos en los ensayos clínicos: globulina antitímocítica, basiliximab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic asociado con otros inmunodepresores.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los pacientes que estén recibiendo tratamientos inmunodepresores consistentes en asociaciones de fármacos, entre ellos Myfortic, corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en particular cutáneas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Dicho riesgo guarda relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con el uso de un fármaco en especial. Como consejo general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe reducir la exposición a la luz solar y la radiación ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y un filtro solar con un factor de protección alto.

Se ha de indicar a los pacientes en tratamiento con Myfortic que comuniquen de inmediato cualquier signo de infección, hematoma inusitado, hemorragia o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la propensión a las infecciones, entre ellas las oportunistas, las mortales y las septicemias (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), a veces mortales, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El micofenolato mofetilo (MMF) se convierte metabólicamente en el ácido micofenólico (AMF), que es el principio activo de Myfortic y la forma farmacológicamente activa del MMF. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de PML, como puede ser un tratamiento inmunodepresor o una insuficiencia de la función inmunitaria. En los pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la posibilidad de PML en el diagnóstico diferencial si el paciente refiere síntomas neurológicos, y se ha de pensar en consultar a un neurólogo si fuese clínicamente indicado. En los pacientes inmunodeprimidos con función renal deficiente se ha de tener presente la nefropatía asociada a poliomavirus (PVAN) en el diagnóstico diferencial, especialmente si dicha nefropatía se debe a una infección por el poliomavirus BK (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes aquejados de PML o PVAN, se debe considerar la posibilidad de reducir la inmunodepresión general. No obstante, la disminución de la inmunodepresión general puede hacer peligrar el injerto en los pacientes receptores de un trasplante.

En los pacientes que reciben Myfortic se debe vigilar la aparición de neutrocitopenia, que puede guardar relación con el propio AMF, con medicamentos concomitantes, con virosis o con una combinación de estas causas. Los pacientes que tomen AMF deben someterse a 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. En caso de neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) puede que convenga interrumpir o suspender la administración de Myfortic.

Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura (PRCA) en pacientes tratados simultáneamente con el MMF y otros inmunodepresores (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El MMF se convierte metabólicamente en el AMF, que es el principio activo de Myfortic y la forma farmacológicamente activa del MMF. No se conoce el mecanismo de inducción de PRCA del MMF, ni la contribución relativa de otros inmunodepresores o de

asociaciones de los mismos al tratamiento inmunodepresor. En algunos casos, la PRCA revirtió cuando se redujo la dosis o se interrumpió el tratamiento con MMF. No obstante, la disminución de la inmunodepresión general puede hacer peligrar el injerto en los pacientes receptores de un trasplante. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, las modificaciones del tratamiento con Myfortic solamente deben realizarse con apropiada supervisión.

Se debe indicar a los pacientes que, durante el tratamiento con AMF, las vacunas pueden ser menos eficaces y que debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos (véase el apartado INTERACCIONES). Puede ser útil la vacuna antigripal. Los responsables de prescribirla deben remitirse a las directrices nacionales relativas a esta vacuna.

Dado que los derivados del AMF se han asociado a una mayor incidencia de acontecimientos adversos del aparato digestivo, como casos infrecuentes de úlcera, hemorragia y perforación gastrointestinal, el AMF se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades del aparato digestivo graves y en actividad.

Myfortic se ha administrado en asociación con los fármacos siguientes en los ensayos clínicos: globulinas antitimocíticas, basiliximab, ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de Myfortic asociado con otros inmunodepresores.

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen del perfil de toxicidad

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

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) al asociar Myfortic con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron la leucocitopenia y la diarrea.

#### Neoplasias malignas

El riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular de la piel, es mayor en pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor que asocia varios fármacos, incluido el AMF (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron las siguientes incidencias de neoplasias malignas: afección linfoproliferativa o linfoma en 2 pacientes recién trasplantados (0,9%) y en 2 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (1,3%) tratados con Myfortic durante un año; carcinoma de la piel distinto del melanoma en el 0,9% de los pacientes recién trasplantados y en el 1,8% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento tratados con Myfortic durante un año; otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes recién trasplantados y en el 0,6% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

#### Infecciones oportunistas

El riesgo de contraer infecciones oportunistas es mayor en los pacientes receptores de trasplantes, y la inmunodepresión total aumenta este riesgo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los ensayos clínicos comparativos, las infecciones oportunistas más frecuentes observadas durante un periodo de un año en

pacientes con un trasplante renal reciente tratados con Myfortic y otros inmunodepresores fueron las infecciones por citomegalovirus (CMV), candidiasis y herpes simple. La incidencia total de infecciones por CMV (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% en los pacientes recién trasplantados y del 1,9% en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

En la Tabla 1 a continuación, las reacciones adversas se clasificaron en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados. Las reacciones adversas figuran en orden de gravedad decreciente en cada categoría de frecuencia.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 mostraron una relación posible o probable con Myfortic en los dos ensayos multicéntricos de fase III comparativos, aleatorizados y de 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 con una dosis de 1440 mg al día durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones adversas aparecen por órgano o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA.

**Tabla 1. Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos fundamentales de fase III**

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes Infecciones víricas y bacterianas y micosis  
 Frecuentes Infecciones de las vías respiratorias superiores, neumonía  
 Infrecuentes Infección de heridas, septicemia\*, osteomielitis\*

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático** Muy frecuentes Leucocitopenia Frecuentes  
 Anemia, trombocitopenia

Infrecuentes Linfocite\*, linfocitopenia\*, neutrocitopenia\*, linfadenopatía\*

**Trastornos del sistema nervioso** Frecuentes Cefalea Infrecuentes Temblor, insomnio\*

### **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Frecuentes Tos  
 Infrecuentes Congestión pulmonar\*, sibilancia\*

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes Diarrea  
 Frecuentes Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces blandas, náuseas, vómito  
 Infrecuentes Dolor al palpar el abdomen, pancreatitis, eructos, halitosis\*, íleo\*, esofagitis\*, úlcera péptica\*, subíleo\*, hemorragia gastrointestinal, xerostomía\*, ulceración en los labios\*, obstrucción del conducto parotídeo\*, enfermedad por reflujo gastroesofágico\*, hiperplasia gingival\*, peritonitis

### **Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

Frecuentes Cansancio, fiebre  
 Infrecuentes Síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores\*, dolor, escalofríos\*, debilidad\*

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Infrecuentes Anorexia, hiperlipidemia, diabetes sacarina\*, hipercolesterolemia\*, hipofosfatemia

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Infrecuentes Alopecia, equimosis\*

### **Trastornos hepato biliares**

Frecuentes Anomalías en las pruebas de la función hepática

### **Trastornos cardíacos**

Infrecuentes Taquicardia, edema pulmonar\*

### **Trastornos oculares**

Infrecuentes Conjuntivitis\*, vista borrosa\*

### **Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo**

Infrecuentes Lumbalgia\*, calambres musculares

### **Neoplasias benignas y malignas**

Infrecuentes Papiloma cutáneo\*, carcinoma basocelular\*, sarcoma de Kaposi\*, trastorno linfoproliferativo, carcinoma espinocelular\*

### **Trastornos psiquiátricos**

Infrecuentes Delirios\*

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes Aumento de la creatinemia

Infrecuentes Hematuria\*, necrosis de los túbulos renales \*, estenosis uretral

\* Reacción observada en un solo paciente (de un total de 372).

Nota: Los pacientes con un trasplante renal recibieron 1440 mg diarios de Myfortic durante un año. El perfil de las reacciones adversas fue similar entre los pacientes recién trasplantados 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 siguientes reacciones adversas se han notificado desde la comercialización de Myfortic en forma de notificaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de "frecuencia desconocida". Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, en orden de gravedad decreciente.

Trastornos de la piel y en los del tejido subcutáneo: el exantema se ha notificado como una reacción ad ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, desde la comercialización y en informes espontáneos.

Las siguientes reacciones adversas 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 al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: **neutrocitopenia**, pancitopenia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura en pacientes tratados con derivados del AMF junto con otros inmunodepresores (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo.

Población geriátrica

En general, en los ancianos es mayor el riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos con Myfortic, los ancianos que recibieron Myfortic en el contexto de una politerapia inmunodepresora no mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes

### **Posología y modo de administración:**

Posología

La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastroresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) administrados 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 general a la que se dirige el tratamiento

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

En los pacientes recién trasplantados, la administración de Myfortic debe empezar en las 48 horas siguientes al trasplante.

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 periodo postoperatorio (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). Se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes con disfunción renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ).

Disfunción hepática

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

Pacientes pediátricos

No se han demostrado la inocuidad y la eficacia de Myfortic en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en esta población. Tratamiento durante episodios de rechazo

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

Forma de administración

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse para no dañar el recubrimiento gastroresistente (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA E INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

Azatioprina: no se recomienda coadministrar Myfortic con la azatioprina pues no se ha estudiado esta asociación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Vacunas elaboradas con microbios vivos: no deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes con deficiencias inmunitarias. Puede observarse una menor respuesta de los anticuerpos a otras vacunas (véase también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

Aciclovir: en caso de disfunción renal pueden observarse concentraciones plasmáticas más elevadas tanto del glucurónido del ácido micofenólico (GAMF) como del aciclovir. En consecuencia, existe la posibilidad de que dos fármacos compitan por la secreción tubular, aumentando todavía más las concentraciones del GAMF y del aciclovir. Se requiere una estrecha supervisión de los pacientes que se encuentran en esta situación.

Fármacos gastroprotectores

Antiácidos a base de hidróxido de magnesio y de aluminio

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra con antiácidos. La coadministración de Myfortic con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio reduce un 37% la exposición sistémica al AMF y un 25% su concentración máxima. Se recomienda cautela al coadministrar antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio con Myfortic.

#### Inhibidores de la bomba de protones

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y de 40 mg de pantoprazol dos veces al día disminuyó un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y un 57% la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) del AMF. No obstante, en el mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

Ganciclovir: la adición del ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en caso de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal, la coadministración de Myfortic con el ganciclovir requiere un estricto cumplimiento de la posología recomendada del ganciclovir así como una supervisión cuidadosa del paciente.

Tacrolimús: en un ensayo de diseño cruzado sobre la calcineurina en pacientes con trasplante renal estable, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral<sup>®</sup> o con el tacrolimús. La media del AUC del AMF fue un 19% mayor, y la media de la C<sub>max</sub> cerca de un 20% menor. A la inversa, las medias del AUC y de la C<sub>max</sub> del glucurónido fueron un 30% más bajas con el tratamiento con el tacrolimús con respecto al tratamiento con Neoral<sup>®</sup>.

Ciclosporina A: al estudiarse en pacientes con trasplante renal estable, 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 con la circulación enterohepática: dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Por lo tanto, se requiere precaución al coadministrar la colestiramina o fármacos que interfieren con la circulación enterohepática porque podrían reducir la eficacia de Myfortic.

Anticonceptivos orales: los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. Los anticonceptivos orales normalmente no tienen un efecto clínico significativo en la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que no se conoce el efecto a largo plazo de Myfortic en la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la eficacia de estos últimos sea afectada (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y PACIENTES DE SEXO MASCULINO).

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Mujeres en edad de procrear

El tratamiento con Myfortic no debe iniciarse hasta obtener una prueba de embarazo negativa.

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar un método anticonceptivo de eficacia comprobada antes de empezar el tratamiento con Myfortic, durante el mismo, y en las seis semanas posteriores a la última dosis de Myfortic (véase el apartado INTERACCIONES).

##### Embarazo

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con Myfortic, según los datos del *National Transplant Pregnancy Registry* (NTPR) (Registro nacional de mujeres embarazadas receptoras de un trasplante de los EE.UU.), la coadministración del micofenolato mofetilo con otros inmunodepresores durante el embarazo se asoció con una incidencia de malformaciones congénitas del 22% (4 casos en 18 bebés de madres expuestas a estos

medicamentos), frente a un 4-5% de malformaciones en las pacientes receptoras de un trasplante. Las malformaciones congénitas comunicadas con el uso del micofenolato mofetilo incluyen, entre otras, anomalías del oído externo y otras anomalías faciales como labio leporino y palatosquisis, hernia diafragmática congénita, anomalías de las extremidades distales, el corazón, el esófago y el riñón. El uso del micofenolato mofetilo durante el embarazo también se asoció con un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Dado que el MFM se convierte en AMF después de la administración oral o intravenosa, los riesgos mencionados también deben tenerse en cuenta en el caso de Myfortic. Los estudios en animales confirmaron que el AMF puede ser teratógeno (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Myfortic debe usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales superan el riesgo potencial para el feto. Debe señalarse a las pacientes que, si se embarazan, deben consultar inmediatamente a su médico.

#### 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)

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 de 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).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. El modo de acción, el perfil farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas indican que dichos efectos son improbables.

#### **Sobredosis:**

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

En los casos de sobredosis en los que se registraron reacciones adversas, éstas correspondieron al perfil toxicológico conocido de la clase farmacológica. En consecuencia, una sobredosis de Myfortic podría dar lugar a una depresión excesiva del sistema inmunitario, aumentando la sensibilidad a infecciones como infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemia. Si ocurren discrasias sanguíneas (p.ej. neutrocitopenia con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia), puede ser apropiado interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AA06

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores, Agentes inmunosupresores selectivos

Farmacología clínica

Modo de acción

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

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción

El micofenolato sódico se absorbe considerablemente tras la administración oral. Las concentraciones máximas de AMF se alcanzan en aproximadamente 1,5 a 2 horas gracias a la película de recubrimiento gastrorresistente. 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 un trasplante renal estable 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 180 a 2160 mg. Con respecto a pacientes 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<sub>max</sub>) del AMF.

Distribución

El volumen de distribución del AMF en el estado de equilibrio es de 50 litros. Tanto el AMF como su glucurónido se unen extensamente a las proteínas (97% y 82%, respectivamente). La concentración de AMF libre puede aumentar ante afecciones que implican menos sitios de unión a las proteínas (uremia, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, coadministración de fármacos con un alto grado de unión a las proteínas), y esto puede elevar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el AMF.

Biotransformación / metabolismo

La semivida del AMF es de 11,7 horas y su depuración de 8,6 l/h. El AMF es metabolizado fundamentalmente por la glucuroniltransferasa, convirtiéndolo en el glucurónido fenólico del AMF (GAMF), que es el metabolito predominante del AMF pero que carece de actividad biológica. En pacientes con un trasplante renal estable que recibían un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión, aproximadamente el 28% de la dosis oral de Myfortic fue transformada en GAMF por metabolismo presistémico. La semivida del

GAMF es más prolongada que la del AMF (15,7 horas aproximadamente) y su depuración es de 0,45 litros/hora.

#### Eliminación

Aunque la cantidad de AMF presente en la orina es insignificante (<1,0%), la mayor parte se elimina por vía renal en forma del glucurónido. El GAMF secretado en la bilis es desconjugado por la flora intestinal, lo que permite la reabsorción del AMF resultante de la desconjugación. Aproximadamente 6 u 8 horas después de administrar Myfortic se detecta un segundo pico de las concentraciones 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

La Tabla 2 a continuación presenta las medias de los parámetros farmacocinéticos del AMF tras la administración de Myfortic. La farmacocinética tras dosis únicas permite predecir la farmacocinética tras dosis múltiples y dosis crónicas. Al inicio del periodo postoperatorio, las medias del AUC y de la C<sub>max</sub> del AMF fueron de aproximadamente el 50% de los valores determinados seis meses después del trasplante.

(estudio ERL B301)				
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 n=10	Dosis	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
	450 mg/m <sup>2</sup>	2-2,5	31,9 (18,2)	76,2 (25,2)

**Tabla 2 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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg*h/ml)
	720 mg	2	26,1 (12,0)	66,5 (22,6)
Adultos Dosis múltiples x 6 días Dos veces al día n=12	Dosis (oral)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12</sub> (µg*h/ml)
	720 mg	2	37,0 (13,3)	67,9 (20,3)
Adultos Dosis múltiples x 28 días Dos veces al día n = 36	Dosis (oral)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12</sub> (µg*h/ml)
	720 mg	2,5	31,2 (18,1)	71,2 (26,3)
Adultos Dosis múltiples, crónicas Dos veces al día	Dosis	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12</sub> (µg*h/ml)

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

La farmacocinética del AMF es independiente del grado de disfunción renal, desde una función normal hasta la insuficiencia renal absoluta. No obstante, la exposición al GAMF aumenta en función del grado de disfunción renal. La exposición al GAMF es aproximadamente 8 veces mayor en presencia de anuria. La hemodiálisis no afecta la depuración del AMF ni 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 las proteínas plasmáticas ante concentraciones sanguíneas elevadas de urea.

### Disfunción hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica, la hepatopatía parenquimatosa casi no afectó los procesos de glucuronidación hepática del AMF. Los efectos de la afección hepática en este proceso dependen probablemente de la enfermedad específica. Sin embargo, si predominan las lesiones biliares, como en la cirrosis biliar primaria, el efecto puede ser distinto.

### Pacientes pediátricos

No se han establecido la inocuidad y la eficacia en niños. Son escasos los datos sobre el uso de Myfortic en niños. La tabla anterior muestra las medias (DE) de los parámetros farmacocinéticos del AMF en pacientes pediátricos con un trasplante renal estable que recibían un tratamiento inmunodepresor con ciclosporina en microemulsión. Con respecto a adultos con trasplante renal, estos pacientes pediátricos mostraron una mayor variabilidad del AUC y de la  $C_{max}$  del AMF. Con esta dosis, el AUC media del AMF fue superior a la normalmente medida en adultos tratados con 720 mg de Myfortic. La depuración aparente media del AMF fue de aproximadamente 7,7 l/h. Se calcula que una dosis de Myfortic entre 200 y 300 mg/m<sup>2</sup> producirá un AUC del AMF de 30 a 50 µg.h/ml. Sexo

La farmacocinética de Myfortic no presenta diferencias de importancia clínica entre varones y mujeres.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Grupos étnicos / raza

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

### Estudios clínicos

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

#### Adultos con trasplante renal reciente (estudio ERL B301)

Este estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y doble placebo (ERL B301) incluyó a 423 pacientes recién trasplantados (AMF=213, MFM=210) de 18 a 75 años. Su objetivo era evaluar de manera prospectiva la equivalencia terapéutica del AMF y del MFM, calculando la

incidencia de ineficacia (es decir, rechazo agudo comprobado con biopsia RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento) en los primeros 6 meses de tratamiento (variable principal), así como la incidencia de muerte, pérdida del injerto o pérdida de vista del paciente después de 12 meses (covariable principal).

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

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

**Tabla 3 Análisis de la variable principal de eficacia y de sus componentes después de 6 y 12 meses (estudio ERL B301)**

	<b>AMF 1,44 g/día (n = 213)</b>	<b>MFM 2 g/día (n = 210)</b>	<b>IC del 95% AMF-MFM</b>
<b>Después de 6 meses</b>	n (%)	n (%)	
Rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7, 8,0)

	<b>AMF</b>	<b>MFM</b>	<b>IC del 95% AMF-MFM</b>
paciente durante el seguimiento			
Episodio de rechazo agudo	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2, 6,7)
Pérdida de vista del paciente	3 (1,4)	0	
Rechazo agudo comprobado con biopsia (RACB), pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5, 8,6)
Episodio de rechazo agudo	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8, 6,3)
Pérdida de vista del paciente	5 (2,3)	0	

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

Los perfiles toxicológicos y hematológicos generales fueron similares entre los dos grupos. La incidencia de reacciones adversas posiblemente relacionadas con el medicamento fue del 51,1% en el grupo del AMF y del 60,5% en el del MFM. No se observó ninguna diferencia en la incidencia total de infección. La incidencia total de infecciones graves fue del

22,1% en el grupo del AMF y del 27,1% en el del MFM. La incidencia de neumonía grave fue inferior en el grupo del AMF (0,5% frente al 4,3%,  $p = 0,01$ ). No hubo diferencias en la incidencia total de reacciones adversas gastrointestinales (80,8% con el AMF frente al 80% con el MFM,  $p = ns$ ).

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

El estudio sobre la fase de mantenimiento se realizó en 322 pacientes (AMF=159, MFM=163) entre 18 y 75 años, con un trasplante renal de al menos 6 meses, que habían estado recibiendo 2 g diarios de MFM asociado con ciclosporina y con corticosteroides (o sin ellos) durante al menos 4 semanas antes de ingresar en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 al tratamiento con el AMF (1,44 g diarios) o con el

MFM (2 g diarios) durante un periodo de 12 meses. La variable de eficacia fue la incidencia de ineficacia (RACB, pérdida del injerto o muerte) después de 6 y 12 meses.

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

**Tabla 4 Variables secundarias de eficacia (estudio ERL B302)**

	<b>Myfortic</b>	<b>MFM</b>	<b>(IC del 95% ) Myfortic- MFM</b>
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1, 2,4)
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, rechazo crónico comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4, 4,2)
Rechazo agudo	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9, 5,5)
Rechazo crónico comprobado con biopsia	4 (2,5)	4 (2,5)	-
Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento*	4 ( 2,5)	6 (3,7)	-
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Episodio de rechazo agudo comprobado con biopsia, rechazo crónico comprobado con biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	13 (11,8)	15 (13,3)	-

Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento*	7 (6,4)	8 (7,1)	

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

El estudio sobre la fase de mantenimiento también demostró un perfil de toxicidad global similar, excepto por la incidencia de infecciones graves (del 8,8% con el AMF frente al 16% con el MFM;  $p < 0,05$ ). La incidencia total de infecciones fue del 59% en cada grupo. Hubo menos casos de neumonía en el grupo del AMF (1,9%) que en el grupo del MFM (4,9%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Fue similar la incidencia total de reacciones adversas gastrointestinales (69,2% frente al 61,8% con el AMF y el MFM, respectivamente), aunque la incidencia numérica de "Total de RA gastrointestinales" fue mayor en los pacientes tratados con el AMF durante un periodo de hasta 12 meses (incidencia del 29,6% frente al 24,5% en el 12º mes), y la gravedad gastrointestinal tendió a aumentar menos entre los pacientes tratados con el AMF.

#### Datos sobre toxicidad preclínica

##### Poder cancerígeno, poder mutágeno y trastornos de la fecundidad

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas realizado en ratas, el micofenolato sódico administrado por vía oral con dosis diarias de hasta 9 mg/kg no resultó cancerígeno. La mayor dosis estudiada produjo una exposición sistémica aproximadamente 0,6 a 1,2 veces superior a la observada en pacientes con trasplante renal tratados con la dosis recomendada de 1,44 g/día. Un estudio paralelo realizado con el micofenolato mofetilo en ratas arrojó resultados similares. El micofenolato sódico administrado por vía oral con dosis diarias de hasta 200 mg/kg no resultó cancerígeno en la prueba de carcinogénesis de 26 semanas que se realizó 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 (1,44 g/día).

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 de ratón, en el ensayo de micronúcleos en células V79 de hámster chino y en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*. El micofenolato sódico no fue genotóxico en el ensayo de mutaciones bacterianas ni en el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. La dosis mínima que ejerció efectos genotóxicos en los micronúcleos de la médula ósea del ratón produjo una exposición sistémica (AUC o  $C_{max}$ ) aproximadamente tres veces superior a la observada en pacientes con trasplante renal que habían recibido la dosis clínica estudiada de 1,44 g diarios de Myfortic. 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.

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

##### Toxicidad y farmacología en animales

Los sistemas hematopoyético y linfático fueron los más afectados en los estudios de toxicología del micofenolato sódico en ratas y ratones. Se determinó que la anemia aplásica regenerativa era la toxicidad que limitaba la dosis en los roedores expuestos al AMF. La evaluación de los mielogramas mostró una disminución importante de las células eritroides (eritroblastos y normoblastos policromáticos), hipertrofia del bazo en función de la dosis y aumento de la hematopoyesis extramedular. Estos efectos se observaron con una exposición sistémica equivalente o inferior a la exposición clínica alcanzada con la dosis recomendada de 1,44 g/día de Myfortic en pacientes con trasplante renal.

El perfil de toxicidad preclínico del micofenolato sódico parece coincidir con los acontecimientos adversos observados en los seres humanos expuestos al AMF, que ahora constituyen datos de toxicidad más pertinentes para la población de pacientes (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Dosis orales únicas de AMF son moderadamente bien toleradas por la rata (DL50 entre 350 mg/kg y 700 mg/kg), bien toleradas por el ratón y el mono (DL50 de más de 1000 mg/kg), y extremadamente bien toleradas por el conejo (DL50 de más de 6000 mg/kg).

En un estudio teratológico del micofenolato sódico en ratas en el que se administraron dosis de tan solo 1 mg/kg, se observaron malformaciones en las crías que incluyeron anoftalmia, exencefalia y hernia umbilical. Con esta dosis, la exposición sistémica representa unas

0,05 veces la exposición clínica alcanzada con la dosis de 1,44 g diarios de Myfortic (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y PACIENTES DE SEXO MASCULINO). En un ensayo sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, el ácido micofenólico (en forma de sal sódica) provocó retrasos del desarrollo (reflejo pupilar anormal en las hembras y separación prepucial en los machos) con la dosis más elevada de 3 mg/kg.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse para no dañar el recubrimiento entérico (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Se ha comprobado que el micofenolato sódico es teratógeno en ratas y conejos (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA). Cuando sea necesario triturar los comprimidos de Myfortic, hay que evitar la inhalación o el contacto directo del polvo con la piel o las mucosas.

Cualquier producto no utilizado o resto de producto debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

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

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2023.