

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myfortic 180 mg comprimidos gastroresistentes.

Myfortic 360 mg comprimidos gastroresistentes.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastroresistente contiene 180 mg o 360 mg de ácido micofenólico (como micofenolato de sodio).

Excipientes:

Myfortic 180 mg: Lactosa, anhidra: 45 mg por comprimido.

Myfortic 360 mg: Lactosa, anhidra: 90 mg por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastroresistente

Myfortic 180 mg: comprimidos redondos recubiertos con película de color verde lima, con bordes biselados y la inscripción "C" en una cara.

Myfortic 360 mg: Comprimidos ovalados recubiertos con película de color rojo naranja pálido, con la inscripción "CT" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Myfortic está indicado en combinación con ciclosporina y corticoesteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Myfortic debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un especialista apropiadamente cualificado en trasplantes.

La dosis recomendada es de 720 mg administrados dos veces al día (dosis diaria de 1.440 mg). Esta dosis de micofenolato de sodio corresponde a 1 g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).

Para información adicional sobre la dosis terapéutica correspondiente de micofenolato de sodio y micofenolato mofetilo, ver secciones 4.4. y 5.2.

En los pacientes con trasplante renal *de novo* el tratamiento con Myfortic debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores al trasplante.

Myfortic puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, los pacientes deben escoger una u otra opción y continuar siempre con la misma (ver sección 5.2).

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico.

En el caso de que sea necesario triturar los comprimidos de Myfortic deberá evitarse la inhalación o el contacto directo del polvo con la piel o membrana mucosa.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos suficientes que apoyen la eficacia y seguridad de Myfortic en niños y adolescentes. Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre los pacientes pediátricos con trasplante renal (ver sección 5.2).

Ancianos

La dosis recomendada en pacientes ancianos es de 720 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisan ajustes de dosis en pacientes que experimenten función retardada del injerto renal en el postoperatorio (ver sección 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) deben ser controlados cuidadosamente y la dosis diaria de Myfortic no debe exceder de 1.440 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con trasplante renal afectados de una insuficiencia hepática grave.

Tratamiento durante los episodios de rechazo

El rechazo del trasplante renal no induce cambios en la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA); no es necesario modificar la posología ni interrumpir la administración de Myfortic.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al micofenolato de sodio, ácido micofenólico o micofenolato mofetilo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Myfortic está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre el uso en embarazo y lactancia y sobre las exigencias en métodos anticonceptivos, ver sección 4.6.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores a base de asociaciones de fármacos, incluido Myfortic, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, especialmente neoplasias de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar vinculado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Como regla general para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel, los pacientes deben limitar la exposición a la luz solar y a los rayos ultravioletas vistiendo ropas protectoras y utilizando un filtro solar con un elevado factor de protección.

Se debe instruir a los pacientes que reciban Myfortic para que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Myfortic, tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones letales y sepsis (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y pueden conducir a estados graves o con desenlace fatal que los médicos deberán tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Se han notificado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (el cual contiene la misma fracción de principio activo que Myfortic) en combinación con otros inmunosupresores. Se desconoce el mecanismo por el cual el micofenolato mofetilo induce la PRCA. La PRCA se puede resolver con reducción de la dosis o cese del tratamiento. Los cambios en el tratamiento con Myfortic deben realizarse únicamente bajo supervisión adecuada en receptores de trasplante con el fin de minimizar el riesgo de rechazo de órganos (ver sección 4.8).

En los pacientes que tomen Myfortic debe controlarse la neutropenia, que puede estar relacionada con el propio MPA, con los medicamentos concomitantes, con las infecciones víricas o con alguna combinación de estas causas.

En los pacientes que tomen MPA deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y posteriormente una vez al mes durante el primer año.

En caso de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$), podría ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con Myfortic.

Se debe informar a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con MPA y de que debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

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

Dado que se ha observado una asociación entre los derivados del ácido micofenólico y una elevada incidencia de reacciones adversas del aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal, el MPA debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades activas graves del aparato digestivo.

Debido a que no se ha evaluado la administración conjunta de Myfortic y azatioprina, no se recomienda su uso concomitantemente.

Ácido micofenólico (como sal sódica) y micofenolato mofetilo no deberían intercambiarse o sustituirse indiscriminadamente, dado que sus perfiles farmacocinéticos son diferentes.

Myfortic se ha administrado en combinación con corticoesteroides y ciclosporina.

Existe escasa experiencia sobre su uso concomitante con terapias de inducción como globulina anti-linfocitos o basiliximab. No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad del uso de Myfortic con otros fármacos inmunosupresores (p. ej. tacrolimus).

Myfortic contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar este medicamento.

La administración concomitante de Myfortic y fármacos que interfieren con la circulación enterohepática, por ejemplo colestiramina o carbón activado, puede dar como resultado una exposición sub-terapéutica del MPA sistémico y una eficacia reducida.

Myfortic es un inhibidor de la IMDH (inosina monofosfato deshidrogenasa). Por lo tanto, debería evitarse este medicamento en pacientes con deficiencias hereditarias raras de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGFRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y de Kelley-Seegmiller.

El tratamiento con Myfortic no debe iniciarse hasta haberse obtenido una prueba de embarazo con resultado negativo. Debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar la terapia con Myfortic, durante el tratamiento y durante las 6 semanas posteriores a la interrupción del mismo (ver sección 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han comunicado las siguientes interacciones entre MPA y otros fármacos:

Aciclovir y ganciclovir

No se ha estudiado el potencial de mielosupresión en pacientes que reciben tratamiento con Myfortic y aciclovir o ganciclovir. Cuando aciclovir/ganciclovir y Myfortic se administran concomitantemente, cabe esperar un aumento de los niveles de glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) y de aciclovir/ganciclovir, posiblemente como resultado de una competición por la vía de secreción tubular. Es improbable que los cambios en la farmacocinética del MPAG, tengan un significado clínico en los pacientes con función renal adecuada. En presencia de insuficiencia renal, es posible un aumento aun mayor en las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir/ganciclovir; por lo tanto, deberán seguirse las recomendaciones de dosis para aciclovir/ganciclovir y controlar a los pacientes cuidadosamente.

Antiácidos que contengan magnesio y aluminio

Cuando se administra concomitantemente una dosis única de antiácidos que contienen magnesio y aluminio con Myfortic, se ha observado un descenso del AUC y C_{max} del MPA en aproximadamente un 37% y un 25%, respectivamente. Los antiácidos que contienen magnesio y aluminio se pueden utilizar de forma intermitente para el tratamiento de la dispepsia ocasional. Sin embargo, no se recomienda el uso diario, crónico de antiácidos que contengan magnesio y aluminio con Myfortic, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y reducir la eficacia.

Anticonceptivos orales

Los estudios de interacción entre micofenolato mofetilo y anticonceptivos orales, indican que no existe interacción. Debido al perfil metabólico del MPA, no cabe esperar interacciones entre Myfortic y anticonceptivos orales.

Colestiramina y fármacos que se unen a los ácidos biliares

Debería tenerse precaución cuando se coadministran fármacos o tratamientos que puedan unirse a los ácidos biliares, como los secuestradores de ácidos biliares o carbón activado vía oral, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y por lo tanto, reducir la eficacia de Myfortic.

Ciclosporina

Los estudios en pacientes con trasplante renal estable indican que la dosificación de Myfortic en estado estacionario no afecta a la farmacocinética de la ciclosporina. Se sabe que cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con micofenolato mofetilo, disminuye la exposición del MPA. Cuando se administra conjuntamente con Myfortic, la ciclosporina puede disminuir igualmente la concentración de MPA (en un 20% aproximadamente, extrapolado de los datos de micofenolato mofetilo), pero se desconoce exactamente en que medida ya que no se ha estudiado esta interacción. Sin embargo, dado que se han realizado ensayos de eficacia en combinación con ciclosporina, esta interacción no modifica la posología recomendada de Myfortic. En caso de interrupción o cese del tratamiento con ciclosporina, se deberá reevaluar la dosis de Myfortic dependiendo del régimen inmunosupresor.

Tacrolimus

En un estudio cruzado con calcineurínicos en pacientes con trasplante renal estable, se determinó la farmacocinética de Myfortic en estado estacionario durante ambos tratamientos, Sandimmun Neoral y tacrolimus. La media del AUC de MPA fue el 19% más elevada (90% CI: -3, +47), mientras que la media del AUC de MPAG fue cerca del 30% inferior (90% CI: 16, 42) en el tratamiento con tacrolimus comparado con el tratamiento con Sandimmun Neoral. Además, la variabilidad intrapaciente del AUC de MPA fue el doble cuando se cambió de Sandimmun Neoral a tacrolimus. Los médicos deberán tener en cuenta este incremento, tanto de la variabilidad como del AUC de MPA y deberán realizarse ajustes de dosis de Myfortic dependiendo de la situación clínica. Deberá realizarse una monitorización clínica estrecha cuando se plantee un cambio de un inhibidor de la calcineurina a otro.

Vacunas de organismos vivos

No deben administrarse este tipo de vacunas a pacientes con alteración de la respuesta inmunitaria. La respuesta de anticuerpos frente a otras vacunas puede verse reducida.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

El tratamiento con Myfortic no debe iniciarse hasta haberse obtenido una prueba de embarazo con resultado negativo. Debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar la terapia con Myfortic, durante el tratamiento y durante las 6 semanas posteriores a la interrupción del mismo. Se deberá instruir a las pacientes para que consulten a su médico inmediatamente en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de Myfortic durante el embarazo, reservándose para aquellos casos en los que no se disponga de un tratamiento alternativo.

Existen datos limitados sobre el uso de Myfortic en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han notificado malformaciones congénitas que incluyen malformaciones en el pabellón auricular, es decir, anomalías o ausencia del oído externo/medio, en niños de pacientes expuestos a micofenolato en combinación con otros inmunosupresores durante el embarazo. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con fármacos conteniendo ácido micofenólico. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

El MPA se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si Myfortic se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves que el MPA puede producir en los lactantes, Myfortic está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El mecanismo de acción, las características farmacodinámicas y las reacciones adversas comunicadas, indican que es poco probable que se produzcan estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes incluyen los efectos adversos observados en ensayos clínicos:

Neoplasias

Los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores a base de asociaciones de fármacos, incluido el MPA, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, especialmente neoplasias de la piel (ver sección 4.4). Se observó el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma en 2 (0,9%) de los pacientes *de novo* y en 2 (1,3%) de los pacientes de mantenimiento que recibieron Myfortic durante 1 año. Se observaron cánceres de piel distintos del melanoma en el 0,9% de los pacientes *de novo* y en el 1,8% de los pacientes de mantenimiento que recibieron Myfortic durante un máximo de un año; otros tipos de neoplasias se produjeron en el 0,5% de los pacientes *de novo* y en el 0,6% de los pacientes de mantenimiento.

Infecciones oportunistas

Todos los pacientes con trasplante presentan un mayor riesgo de infecciones oportunistas; el riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más frecuentes observadas en ensayos clínicos controlados, en pacientes con trasplante renal *de novo* que recibieron Myfortic junto con otros inmunosupresores y controlados durante 1 año, fueron infección por citomegalovirus (CMV), candidiasis y herpes simple. La infección por CMV (serología, viremia o enfermedad) se comunicó en el 21,6% de los pacientes con trasplante renal *de novo* y en el 1,9% de los pacientes de mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar un mayor riesgo de reacciones farmacológicas adversas debido a la inmunosupresión.

Otras reacciones adversas

La tabla 1 siguiente contiene las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic, comunicadas en los ensayos clínicos controlados en pacientes con trasplante renal a los cuales se les administró Myfortic junto con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides a la dosis de 1.440 mg/día durante 12 meses. Se ha cumplimentado de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1.000 a <1/100)
Raras	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras	(<1/10.000)

Tabla 1

Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Taquicardia, edema pulmonar, extrasístole ventricular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente:	Leucopenia
Frecuentes:	Anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes:	Linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuentes:	Temblor, insomnio*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Conjuntivitis*, visión borrosa*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Tos
Poco frecuentes:	Congestión pulmonar*, respiración jadeante*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea
Frecuentes:	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces blandas, náuseas, vómitos
Poco frecuentes:	Sensibilidad abdominal al tacto, hemorragia gastrointestinal, eructo, halitosis*, íleo*, ulceración labial*, esofagitis*, subíleo*, decoloración de la lengua*, boca seca*, enfermedad de reflujo gastroesofágico*, hiperplasia gingival*, pancreatitis, obstrucción del conducto parotídeo*, úlcera péptica*, peritonitis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente:	Aumento de la creatinina en sangre
Poco frecuentes:	Hematuria*, necrosis tubular renal*, complicaciones uretrales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Alopecia, contusión*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Artritis*, dolor lumbar*, espasmos musculares
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus*, hipercolesterolemia*, hipofosfatemia
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral, bacteriana y fúngica
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas, neumonía
Poco frecuentes:	Infección de la herida, sepsis*, osteomielitis*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	

Poco frecuentes:	Papiloma de la piel*, carcinoma de las células basales*, sarcoma de Kaposi*, alteración linfoproliferativa, carcinoma de las células escamosas*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fatiga, pirexia
Poco frecuentes:	Enfermedad semejante a la gripe, edema* del limbo inferior*, dolor, escalofríos*, sed*, debilidad*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente:	Alteración de los parámetros de la función hepática
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuente:	Impotencia*
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Sueños anormales*, percepción delirante*

* reacciones comunicadas en un único paciente (de 372).

Nota: los pacientes con trasplante renal recibieron un tratamiento con 1.440 mg diarios de Myfortic durante un año. Se ha observado un perfil similar en la población de trasplante de mantenimiento y *de novo*, si bien la incidencia tendía a ser inferior en los pacientes de mantenimiento.

Se han atribuido las siguientes reacciones adversas adicionales a los derivados del ácido micofenólico (incluido el micofenolato mofetilo) como efectos propios de la clase:

Trastornos gastrointestinales:

colitis, gastritis por CMV, perforación intestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales.

Infecciones e infestaciones:

infecciones graves, potencialmente letales, como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infecciones micobacterianas atípicas. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como, casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Myfortic (ver sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

neutropenia, pancitopenia.

Se han notificado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (el cual contiene la misma fracción de principio activo que Myfortic) (ver sección 4.4).

Se han observado casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, incluyendo anomalía adquirida de Pelger-Huet, en pacientes tratados con micofenolato mofetilo (el cual contiene la misma fracción de principio activo que Myfortic). Estos cambios no están asociados con la función alterada de neutrófilos. Estos cambios pueden sugerir una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos en investigaciones hematológicas, que puede ser erróneamente interpretado como una señal de infección en pacientes inmunodeprimidos como en los que están recibiendo Myfortic.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Aunque pueda utilizarse la diálisis para eliminar el metabolito inactivo MPAG, no cabe esperar que ésta sirva para eliminar cantidades clínicamente significativas de la porción activa MPA. Esto se debe en gran parte al elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del MPA, que es del 97%. Al interferir en la circulación enterohepática del MPA, los secuestradores del ácido biliar, como la colestiramina, pueden reducir la exposición sistémica del MPA.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor, código ATC: L04AA06

El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, e inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El micofenolato de sodio se absorbe considerablemente tras la administración oral. El MPA, debido al recubrimiento entérico del comprimido, tarda 1,5-2 horas aproximadamente en alcanzar su concentración máxima (T_{max}). Aproximadamente el 10% de todos los perfiles farmacocinéticos matutinos mostraron un retraso en la T_{max} , algunas veces hasta de varias horas, sin impacto esperado sobre la exposición del MPA durante las 24 horas/día.

En los pacientes con trasplante renal estable que recibieron un tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina, la absorción gastrointestinal del MPA fue del 93% y la biodisponibilidad absoluta del 72%. La farmacocinética de Myfortic es proporcional a la dosis y lineal en el intervalo de dosis estudiadas de 180 a 2.160 mg.

A diferencia de la administración en ayunas, la administración de una dosis única de 720 mg de Myfortic con una comida rica en grasas (55 g de grasas, 1.000 calorías) no ejerció efecto alguno en la exposición sistémica del MPA (AUC), que es la variable farmacocinética más importante vinculada a la eficacia. No obstante, se apreció una disminución del 33% en la concentración máxima del MPA (C_{max}). Por otra parte, la T_{lag} y T_{max} mostraron un retraso de unas 3-5 horas, observándose una $T_{max} > 15$ horas en varios pacientes. El efecto de la comida sobre Myfortic puede conducir a una superposición en la absorción en el intervalo de una dosis a otra. Sin embargo, este efecto no mostró ser clínicamente significativo.

Distribución

El volumen de distribución del MPA en estado estacionario es de 50 litros. Tanto el ácido micofenólico como el glucurónido del ácido micofenólico se unen fuertemente a proteínas (97% y 82%, respectivamente). La concentración de MPA libre puede aumentar en condiciones de disminución de los lugares de unión a proteínas (uremia, deficiencia hepática, hipoalbuminemia, uso concomitante de fármacos de gran unión a proteínas). Ello podría exponer a los pacientes a un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con el MPA.

Eliminación

La semivida del MPA es de 12 horas aproximadamente y el aclaramiento de 8,6 l/h.

Metabolismo

El MPA se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa que lo convierte en el glucurónido fenólico del MPA, glucurónido del ácido micofenólico (MPAG). El MPAG es el principal metabolito del MPA y no manifiesta actividad biológica. En los pacientes con trasplante renal estable que reciben un tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina, aproximadamente el 28% de la dosis oral de Myfortic se convierte en MPAG por el metabolismo presistémico. La semivida del MPAG es más larga que la del MPA, aproximadamente 16 horas y su aclaramiento es de 0,45 l/h.

Excreción

Aunque pueden detectarse pequeñas cantidades de MPA (<1,0%) en la orina, la mayor parte del MPA se elimina en la orina en forma de MPAG. El MPAG secretado en la bilis queda a disposición de la flora intestinal para su desconjugación. El MPA resultante de esta desconjugación puede ser reabsorbido. Alrededor de 6-8 horas después de la administración de Myfortic puede medirse un segundo pico de concentración del MPA, consistente con la reabsorción del MPA desconjugado.

Farmacocinética en los pacientes con trasplante renal que reciben un tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina

En la Tabla 2 se indican las medias de las variables farmacocinéticas del MPA tras la administración de Myfortic. Poco después del trasplante, la media del AUC y la media de la C_{max} del MPA fueron aproximadamente la mitad de los valores medidos seis meses después del trasplante.

Tabla 2 Media (DE) de las variables farmacocinéticas del MPA tras la administración oral de Myfortic a pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina

Adultos Dosis múltiple, crónica 720 mg/dos veces al día (Estudio ERLB 301) n=48	Dosis	T _{max} * (h)	C _{max} (microgramos/ml)	AUC 0-12 (microgramos x h/ml)
14 días postrasplante	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 meses postrasplante	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 meses postrasplante	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adultos Dosis múltiple, crónica 720 mg/dos veces al día 18 meses postrasplante (Estudio ERLB 302) n=18	Dosis	T _{max} * (h)	C _{max} (microgramos/ml)	AUC 0-12 (microgramos x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Pacientes pediátricos 450 mg/m ² dosis única (Estudio ERL 0106) n=16	Dosis	T _{max} * (h)	C _{max} (microgramos/ml)	AUC 0-∞ (microgramos x h/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* valores de mediana.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del MPA no parece alterarse en el intervalo de función renal entre normal y ausente. Por el contrario, la exposición del MPAG aumenta con la disminución de la función renal; la exposición del MPAG es unas 8 veces superior en un cuadro de anuria. La hemodiálisis no afecta al aclaramiento del MPA ni del MPAG. El MPA libre también puede aumentar significativamente en un cuadro de insuficiencia renal. Ello puede ser debido a una menor unión del MPA con las proteínas plasmáticas en presencia de una elevada concentración de urea en sangre.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronidación del MPA en el hígado no estuvieron relativamente afectados por una hepatopatía parenquimatosa. Los efectos de una hepatopatía sobre este proceso dependen probablemente de la enfermedad específica. No obstante, la hepatopatía que cause daños predominantemente biliares, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Niños y adolescentes

Se dispone de escasos datos sobre el uso de Myfortic en niños y adolescentes.

En la tabla 2 precedente se indican las variables farmacocinéticas medias (DE) del MPA de pacientes pediátricos (5-16 años de edad) con trasplante renal estable en tratamiento inmunosupresor a base de ciclosporina. La media del AUC del MPA a una dosis de 450 mg/m² fue similar a la observada en adultos a la dosis de 720 mg de Myfortic. La media del aclaramiento aparente del MPA fue de 6,7 l/h/m² aproximadamente.

Sexo

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Myfortic entre varones y mujeres.

Ancianos

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética en las personas de edad avanzada. La exposición del MPA no parece variar de forma clínicamente significativa con la edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El sistema hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad de dosis repetida realizados con micofenolato de sodio en ratas y ratones. Estos efectos se produjeron a un nivel de exposición sistémica comparable o inferior al que produce la dosis recomendada de 1,44 g/día de Myfortic en pacientes con trasplante renal.

En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o inferiores a los niveles de exposición clínica a las dosis recomendadas.

El perfil toxicológico no clínico del ácido micofenólico (como sal sódica) parece ser consistente con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en humanos, que actualmente proporcionan datos de seguridad más relevantes para la población de pacientes (ver sección 4.8).

Tres estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, test del micronúcleo en células de hámster chino V79 y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea del ratón) indicaron que el ácido micofenólico tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

Ácido micofenólico (como sal sódica) no fue tumorigénico en ratas y ratones. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 0,6 a 5 veces

la exposición sistémica (AUC o C_{max}) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 1,44 g/día.

Ácido micofenólico (como sal sódica) no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho o hembra hasta niveles de dosis a los cuales se observó embriotoxicidad y toxicidad general.

En un estudio de teratología realizado con ácido micofenólico (como sal sódica) en ratas, a dosis de tan solo 1 mg/kg, se observaron malformaciones en las crías, incluyendo anoftalmia, exencefalia y hernia umbilical. La exposición sistémica a esta dosis representa unas 0,05 veces la exposición clínica que se alcanza a la dosis de 1,44 g/día de Myfortic (ver sección 4.6).

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, el ácido micofenólico (como sal sódica) causó retrasos en el desarrollo (reflejo pupilar anormal en hembras y separación prepucial en machos) a la dosis más elevada de 3 mg/kg que también indujo malformaciones.

El ácido micofenólico (como sal sódica) mostró potencial fototóxico en un ensayo de fototoxicidad 3T3 NRU *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Almidón de maíz
Povidona
Crospovidona
Lactosa anhidra
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Ftalato de hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Amarillo óxido de hierro (E 172)
Indigo Carmín (E 132) (sólo Myfortic 180 mg)
Rojo óxido de hierro (E 172) (sólo Myfortic 360 mg)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en un blister de poliamida/aluminio/PVC/aluminio de 10 comprimidos por blister en envases de 20 (sólo para Myfortic 180 mg), 50, 100, 120 y 250 comprimidos.

En España se comercializa el envase de 100 comprimidos para Myfortic 180 mg y el de 50 comprimidos para Myfortic 360 mg.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico (ver sección 4.2).

Se ha demostrado que el ácido micofenólico es teratógeno en ratas y conejos (ver sección 4.6). En el caso de que sea necesario triturar los comprimidos de Myfortic deberá evitarse la inhalación o el contacto directo del polvo con la piel o membrana mucosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gan Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Teléfono: +34 93 306 47 21
Fax: +34 93 245 44 10

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Myfortic 180 mg: 66.140

Myfortic 360 mg: 66.141

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23/06/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2010

PRECIO y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: Myfortic 180 mg (PVP-IVA: 155,51 Euros) y Myfortic 360 mg (PVP-IVA: 155,51 Euros). Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Diagnóstico Hospitalario con aportación reducida.