



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-3697-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 29 de Abril de 2019

**Referencia:** EX-2019-06943398-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-06943398-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MMF SANDOZ / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 250 mg (CAPSULAS DURAS) – 500 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); aprobada por Certificado N° 56.983.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MMF SANDOZ / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS /

250 mg (CAPSULAS DURAS) – 500 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-13959963-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-13960678-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-06943398-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.04.29 10:44:11 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.04.29 10:44:17 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****MMF Sandoz® 250 – MMF Sandoz® 500****Micofenolato de mofetilo**

250 mg – 500 mg

Cápsulas duras – Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta

**FORMULA**

Cada cápsula dura de MMF Sandoz 250 contiene:

Micofenolato de mofetilo..... 250 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 29,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Povidona (K-90F) 6,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Cada comprimido recubierto de MMF Sandoz 500 contiene:

Micofenolato de mofetilo..... 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 281,00 mg; Povidona 22,00 mg; Talco 18,00 mg; Croscarmelosa sódica 30,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg; Opadry Violeta 20B50135 25,00 mg.

**ACCION TERAPEUTICA**

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

**INDICACIONES**

MMF Sandoz está indicado para la prevención del rechazo agudo de órganos en los pacientes sometidos a alotransplante renal, cardíaco y hepático.

MMF Sandoz debe emplearse en forma simultánea con ciclosporina y corticosteroides.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores.Código ATC: L04AA06.**Propiedades farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

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

**Propiedades farmacocinéticas**
**Absorción**

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

**Distribución**

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

**Biotransformación**

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

**Eliminación**

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

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

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

el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

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

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia renal*

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

No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### *Retraso de la función renal del injerto*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

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

#### *Anticonceptivos orales*

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

#### **POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION**

El tratamiento con micofenolato mofetilo debería ser iniciado y mantenido por especialistas en trasplantes apropiadamente calificados.

#### Posología

##### **Trasplante renal**

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

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

MMF Sandoz 250 (cápsulas) debe ser prescripto únicamente en pacientes con una superficie corporal de 1,25 m<sup>2</sup> como mínimo.

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

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

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

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

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

##### **Trasplante cardíaco**

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

*Población pediátrica:* no hay datos disponibles sobre trasplante cardíaco.

Novartis Argentina S.A.

IF-2019-0790983-APN-DESA/ANMAT

Farm. Paola Mauricio  
Código de Asentimiento  
Codirector Técnico - M.N. 15101  
Apoderado