

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile Sandoz 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

Eccipiente con effetto noto:

ogni compressa rivestita con film contiene 0,083 mmol (1,90 mg) di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film color lavanda, biconvesse e lisce su entrambi i lati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Micofenolato Mofetile Sandoz è indicato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi per la profilassi del rigetto acuto da trapianto nei pazienti che ricevono un trapianto renale, cardiaco o epatico allogenico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Micofenolato Mofetile Sandoz deve essere iniziato e continuato da specialisti adeguatamente qualificati nei trapianti.

##### Posologia

##### Utilizzo nel trapianto renale:

##### Adulti:

La somministrazione orale di Micofenolato Mofetile Sandoz deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g)

##### Popolazione pediatrica dai 2 ai 18 anni

La dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m<sup>2</sup> somministrata per via orale due volte al giorno (fino a un massimo di 2 g al giorno). Micofenolato Mofetile Sandoz deve essere prescritto solamente a pazienti con una superficie corporea superiore a 1,5 m<sup>2</sup> ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questa fascia di età (vedere il paragrafo 4.8) rispetto agli adulti, potrebbe essere necessaria una temporanea riduzione della dose o l'interruzione del trattamento; in questi casi bisognerà tenere conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

##### Popolazione pediatrica <2 anni

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche e pertanto l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età non è raccomandato.

#### Utilizzo nel trapianto cardiaco

##### Adulti

La somministrazione orale di micofenolato mofetile deve iniziare entro i primi 5 giorni successivi al trapianto. La dose raccomandata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

##### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti il trapianto cardiaco nei pazienti pediatrici.

#### Utilizzo nel trapianto epatico

##### Adulti:

Il micofenolato mofetile deve essere somministrato per via endovenosa per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico, con la somministrazione orale di micofenolato mofetile da iniziarsi non appena il medicinale può essere tollerato. La dose orale raccomandata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

##### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto epatico.

#### Uso in popolazioni speciali

##### Anziani

E' raccomandata una dose di 1,0 g somministrata due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto renale e una dose di 1,5 g somministrata due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico.

##### Compromissione renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare  $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono anche essere attentamente monitorati.

Nei pazienti che sperimentano un ritardo nel funzionamento renale dopo il trapianto non è necessario aggiustare la posologia (vedere il paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica grave.

##### Grave compromissione epatica

Non sono necessarie variazioni del dosaggio nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave malattia del parenchima epatico. Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

##### Trattamento durante gli episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto del trapianto renale non provoca alterazioni nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni del dosaggio o interruzioni della terapia con Micofenolato Mofetile Sandoz. Non ci sono motivi per aggiustare il dosaggio di Micofenolato Mofetile Sandoz in seguito a rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati farmacocinetici durante il rigetto del trapianto epatico.

#### Modo di somministrazione

Somministrazione orale

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.* Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio, le compresse di Micofenolato Mofetile Sandoz non devono essere schiacciate.

### 4.3 Controindicazioni

- Il micofenolato mofetile non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.8).
- Il micofenolato mofetile non deve essere somministrato a donne potenzialmente in età fertile che non utilizzano contraccettivi altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne in età fertile il trattamento con micofenolato mofetile deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza in modo tale da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Micofenolato mofetile non deve essere usato in gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per la prevenzione del rigetto di trapianto (vedere paragrafo 4.6).
- Micofenolato mofetile non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva con un'associazione di medicinali, in cui sia compreso il micofenolato mofetile, sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, in particolare della pelle (vedere il paragrafo 4.8). Il rischio sembra essere correlato all'intensità e alla durata del trattamento immunosoppressivo, piuttosto che all'uso di uno specifico prodotto medicinale. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi ultravioletti (UV) deve essere limitata mediante l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad elevato fattore protettivo.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile, sono maggiormente a rischio di sviluppare infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e protozoarie), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono riattivazione virale latente, come riattivazione dell'epatite B o epatite C e infezioni causate da polyomavirus (la nefropatia associata al virus BK, la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC). Sono stati segnalati casi di epatite a causa di riattivazione dell'epatite B o C in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un'elevata carica immunosoppressiva totale e possono avere esiti gravi o addirittura fatali, che il personale medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con peggioramento della funzione renale o con sintomi neurologici.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi di commutazione di micofenolato mofetile ad un immunosoppressore alternativo è risultato che i livelli sierici di IgG ritornavano alla normalità. I pazienti in terapia con micofenolato mofetile che sviluppano infezioni ricorrenti si devono misurare le immunoglobuline sieriche. In caso di prolungata

ipogammaglobulinemia clinicamente rilevante, devono essere prese in considerazione le opportune misure cliniche, tenendo conto dei forti effetti citostatici che l'acido micofenolico ha sui linfociti T e B.

Sono state pubblicate segnalazioni di bronchiectasie negli adulti e nei bambini che hanno ricevuto micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi di commutazione di micofenolato mofetile ad un altro immunosoppressore si è verificato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere legato alla ipogammaglobulinemia o ad un effetto diretto sul polmone. Ci sono stati anche casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il controllo dei pazienti che sviluppano sintomi polmonari persistenti, come tosse e dispnea.

#### Sistema Emolinfopoietico e Immunitario

I pazienti trattati con il micofenolato mofetile devono essere controllati per la neutropenia, che potrebbe essere correlata al micofenolato mofetile stesso, a medicinali somministrati in concomitanza, a infezioni virali o a una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con il micofenolato mofetile devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese di trattamento e una volta al mese per il primo anno. Se si sviluppa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), potrebbe essere opportuno interrompere o terminare il trattamento con il micofenolato mofetile.

Casi di aplasia eritroide pura (PRCA) sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori. Il meccanismo di micofenolato mofetile che ha provocato PRCA non è noto. PRCA può risolversi con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. Modifiche alla terapia con micofenolato mofetile devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione in pazienti trapiantati in modo da ridurre al minimo il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

Ai pazienti trattati con micofenolato mofetile deve essere raccomandato di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di mielodepressione.

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micofenolato mofetile le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.5). La vaccinazione antinfluenzale può essere utile. Per la vaccinazione antinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

#### Gastrointestinale

Micofenolato mofetile è stato associato a un aumento dell'incidenza di eventi avversi del sistema digerente, inclusi casi infrequenti di ulcerazione del tratto gastrointestinale, emorragia e perforazione. Pertanto, il micofenolato mofetile deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave malattia attiva del sistema digerente.

Il micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima IMPDH (inosina monofosfato deidrogenasi). Pertanto deve essere evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

#### Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa, poiché il cambiamento di terapia potrebbe determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA, ad es. colestiramina, devono essere usati con cautela poiché

potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di Micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5). Il monitoraggio terapeutico del farmaco di MPA può essere appropriato quando si passa alla terapia di associazione (ad esempio da ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o per garantire un'adeguata immunosoppressione in pazienti con alto rischio immunologico (ad esempio rischio di rigetto, trattamento con antibiotici).

Si raccomanda di non somministrare il micofenolato mofetile insieme all'azatioprina, poiché tale combinazione non è stata studiata.

Alla luce dei significativi effetti di riduzione dell'AUC dell'MPA da parte della colestiramina, la somministrazione contemporanea del micofenolato mofetile con medicinali che interferiscono con il ricircolo enteroepatico richiede prudenza, a causa della potenziale riduzione di efficacia del micofenolato mofetile.

Il rapporto rischio-beneficio del micofenolato mofetile in associazione al tacrolimus o sirolimus non è stato stabilito (vedere anche il paragrafo 4.5).

#### Popolazioni speciali

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

#### Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%–49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23% a 27%) in seguito ad esposizione al micofenolato mofetile durante la gravidanza. Il micofenolato mofetile è pertanto controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Le donne potenzialmente fertili devono essere informate dei rischi e seguire le raccomandazioni fornite nel paragrafo 4.6 (ad es. metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con micofenolato mofetile. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

#### Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

A causa di solide evidenze cliniche che mostrano un alto rischio di aborto e malformazioni congenite quando il micofenolato mofetile viene usato in gravidanza, devono essere intraprese tutte le misure per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno una forma di contraccezione affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con micofenolato mofetile, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. Per ridurre al minimo il potenziale di fallimento contraccettivo e gravidanze indesiderate sono da preferirsi due forme complementari di contraccezione contemporaneamente.

Per avere informazioni riguardo la contraccezione per gli uomini, vedere la sezione 4.6.

#### Materiale educativo

Al fine di aiutare i pazienti a evitare l'esposizione del feto al micofenolato e di fornire importanti informazioni di sicurezza aggiuntive, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà agli operatori sanitari materiale educativo. Il materiale educativo ribadirà le avvertenze sulla teratogenità del micofenolato, darà consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e sulla necessità di effettuare i test di gravidanza. Il medico dovrà fornire tutte le informazioni per il paziente

relative al rischio teratogeno e ai metodi di prevenzione delle gravidanze alle donne in età fertile e, se pertinente, ai pazienti di sesso maschile.

#### Precauzioni aggiuntive

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia o per almeno 6 settimane dopo l'interruzione del micofenolato. Gli uomini non devono donare lo sperma durante la terapia o per 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato.

#### **Micofenolato Mofetile Sandoz contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per singola dose, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Aciclovir

Quando il micofenolato mofetile è stato somministrato in associazione all'aciclovir è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'aciclovir, rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico del MPA) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG sia quelle dell'aciclovir aumentano in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir, o i suoi profarmaci, per esempio il valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali e potrebbe verificarsi un aumento delle concentrazioni di entrambe le sostanze.

#### Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

Una riduzione dell'esposizione alMPA è stata osservata con la somministrazione di micofenolato mofetile con antiacidi quali il magnesio e l'idrossido di alluminio o con inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto o di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano micofenolato mofetile e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano micofenolato mofetile ma non inibitori della pompa protonica. Tali dati consentono di estrapolare questo risultato a tutti gli antiacidi in quanto la riduzione dell'esposizione di micofenolato mofetile quando somministrato con il magnesio o l'idrossido di alluminio è sensibilmente inferiore di quando micofenolato mofetile è somministrato con gli inibitori della pompa protonica.

#### Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica (ad esempio colestiramina, ciclosporina A, antibiotici)

Deve essere usata cautela con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica, poiché l'efficacia del micofenolato potrebbe risultare diminuita.

#### Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g **TID** per 4 giorni, è stata osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante, poiché l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe risultare diminuita.

#### Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con la ciclosporina, si deve prevedere un aumento del 30% circa dell'AUC dell'MPA.

CsA interferisce con la circolazione enteroepatica di MPA, determinando una riduzione del 30–50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con micofenolato mofetile e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di  $\beta$ -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicoside, cefalosporina, fluorochinolone e classi di antibiotici delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

#### Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50 % circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con il proseguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

#### Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o separatamente con metronidazolo. Tuttavia, l'associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di micofenolato mofetile

#### Trimetoprim/sulfametossazolo

Non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

#### Medicinali che influiscono sulla glucuronidazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La co-somministrazione di farmaci inibenti la glucuronazione di MPA potrebbe determinare un aumento dell'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministrano questi medicinali in concomitanza con micofenolato mofetile.

#### *Isavuconazolo*

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'AUC<sub>0-∞</sub> di MPA.

#### *Telmisartan*

La somministrazione concomitante di telmisartan e micofenolato mofetile ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi, (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività di UGT1A9. Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

#### Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir per via endovenosa e degli effetti noti della compromissione renale sulla

farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la somministrazione contemporanea di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) provochi un aumento della concentrazione del MPAG e del ganciclovir. Non si prevedono sostanziali alterazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose del micofenolato mofetile. Nei pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente il micofenolato mofetile e il ganciclovir o i suoi profarmaci, per esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni posologiche del ganciclovir e i pazienti devono essere monitorati attentamente.

#### Contraccettivi orali

La farmacocinetica e la farmacodinamica dei contraccettivi orali non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea del micofenolato mofetile (vedere anche il paragrafo 5.2).

#### Rifampicina

Nei pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina ha provocato una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC 0-12 h) dal 18% al 70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente le dosi del micofenolato mofetile, al fine di mantenere l'efficacia clinica quando la rifampicina è somministrata in concomitanza.

#### Sevelamer

Quando il micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con sevelamer è stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  e dell'AUC (0-12 h) dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (per esempio rigetto del trapianto). Tuttavia si raccomanda di somministrare il micofenolato mofetile almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer, al fine di minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi al micofenolato mofetile con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

#### Tacrolimus

Nei pazienti sottoposti a trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con micofenolato mofetile e tacrolimus, l'AUC e la  $C_{max}$  dell'MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione di tacrolimus. È stato invece osservato un aumento di circa 20% dell'AUC di tacrolimus dopo somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile (1.5 g due volte al giorno) a pazienti con trapianto epatico in trattamento con tacrolimus. Il micofenolato mofetile non sembra invece influenzare le concentrazioni di tacrolimus in pazienti sottoposti a trapianto renale (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Vaccini vivi

I vaccini vivi non devono essere somministrati ai pazienti con compromissione della risposta immunitaria. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccini potrebbe risultare diminuita (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### Popolazione Pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

#### Potenziati interazioni

La somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Pertanto anche altre sostanze note per essere sottoposte a secrezione tubulare renale potrebbero competere con l'MPAG e aumentare così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Micofenolato Mofetile Sandoz, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

### Gravidanza

Micofenolato mofetile è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

All'inizio del trattamento le donne potenzialmente fertili devono essere informati dell'aumento del rischio di interruzioni di gravidanza e malformazioni congenite, nonché in materia di pianificazione e prevenzione di gravidanze.

Prima di iniziare il trattamento con micofenolato mofetile, le donne in età fertile devono sottoporsi a due test di gravidanza sul siero e sulle urine con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml al fine di escludere l'esposizione involontaria dell'embrione al micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione del secondo test 8 – 10 giorni dopo il primo test. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8 -10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contracccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo, e determina un aumento del rischio di aborti spontanei e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 45–49% delle donne in gravidanza esposte a micofenolato mofetile, rispetto a un tasso del 12–33% nelle pazienti sottoposte a trapianto di organi solidi trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile.
- In base a quanto segnalato nella letteratura medica, sono emerse malformazioni nel 23–27% dei nati vivi da madri esposte a micofenolato mofetile durante la gravidanza (rispetto al 2–3% dei nati vivi nella popolazione complessiva e al 4–5% circa dei nati vivi da soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi trattati con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti:

- anomalie dell'orecchio (ad es. orecchio esterno malformato o assente), atresia del canale uditivo esterno (orecchio medio);
- malformazioni del viso come cheiloschisi, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- anomalie dell'occhio (ad es. coloboma);
- cardiopatie congenite, quali difetti del setto atriale e ventricolare;

- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo–esofagee (ad es. atresia esofagea);
- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo .

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

#### Allattamento al seno

è stato dimostrato che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se questa sostanza venga escreta anche nel latte umano. A causa del potenziale rischio di gravi reazioni avverse al micofenolato mofetile nei lattanti, micofenolato mofetile è controindicato nelle donne che allattano (vedere il paragrafo 4.3).

#### Uomini

Le limitate evidenze cliniche non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale il micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo solo entro margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partners si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate indicano che un tale effetto è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse evidenziate negli studi clinici:

Le principali reazioni avverse associate alla somministrazione del micofenolato mofetile in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; vi è inoltre un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere il paragrafo 4.4).

#### Tumori

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva con una combinazione di medicinali che comprende il micofenolato mofetile sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare della pelle (vedere il paragrafo 4.4). Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6% dei pazienti che ricevevano il micofenolato mofetile (2 g o 3 g al giorno) in combinazione con altri immunosoppressori nell'ambito di studi clinici controllati effettuati su pazienti con

trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g al giorno), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificate nell'1,1% dei pazienti. I dati sulla sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativa all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati a un anno. I pazienti sottoposti a trapianto epatico sono stati seguiti per almeno un anno, ma per meno di 3 anni.

#### Infezioni opportunistiche

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto presentano un rischio aumentato di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con il carico immunosoppressivo totale (vedere il paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più frequenti nei pazienti trattati con il micofenolato mofetile (2 g o 3 g al giorno) in associazione con altri immunosoppressori nell'ambito di studi clinici controllati effettuati su pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g al giorno), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La percentuale di pazienti con viremia/sindrome da CMV è stata il 13,5%.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni ai quali era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno, il tipo e la frequenza delle reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati nei pazienti adulti che avevano ricevuto 1 g di micofenolato mofetile due volte al giorno. Tuttavia i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini sotto i 6 anni: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

#### Anziani

I pazienti anziani (≥65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse, a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono il micofenolato mofetile come parte di un regime immunosoppressivo di combinazione sono a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto agli individui più giovani.

#### Altre reazioni avverse

La tabella seguente riporta le reazioni avverse probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione del micofenolato mofetile, segnalate in ≥ 1/10 e in ≥ 1/100 a < 1/10 dei pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Sandoz negli studi clinici controllati effettuati su pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g al giorno), cardiaco ed epatico.

#### **Reazioni avverse, probabilmente o possibilmente correlate al micofenolato mofetile, riportate nei pazienti trattati con il micofenolato mofetile negli studi clinici sul trapianto renale, cardiaco ed epatico quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi**

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono raggruppati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
---	------------------------------------

Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidosi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	-
	Comune	Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	-
	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	-
	Comune	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, pensiero anomalo, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	-
	Comune	Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, sindrome miastenica, capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia
Patologie cardiache	Molto comune	-
	Comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	-

	Comune	Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	-
	Comune	Effusioni pleuriche, dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea
	Comune	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileocolite, ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, costipazione, dispepsia, flatulenza, eruttazioni
Patologie epatobiliari	Molto comune	-
	Comune	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	-
	Comune	Ipertrofia cutanea, eruzione cutanea, acne, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	-
	Comune	Artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune	-
	Comune	Compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	-
	Comune	Edema, piressia, brividi, dolore, malessere, astenia
Esami diagnostici	Molto comune	-
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattato-deidrogenasi nel sangue, aumento dell'urea nel

		sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso
--	--	--

Nota: negli studi di fase III per la prevenzione del rigetto nel trapianto renale, cardiaco ed epatico sono stati trattati rispettivamente 501 (2 g di micofenolato mofetile al giorno), 289 (3 g di micofenolato mofetile al giorno) e 277 (2 g per via endovenosa/3 g per via orale di micofenolato mofetile al giorno) pazienti.

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse che si sono verificate nell'esperienza post-marketing:

La tipologia delle reazioni avverse segnalate successivamente alla commercializzazione del micofenolato mofetile è simile a quella rilevata durante gli studi clinici controllati del trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse addizionali segnalate durante il periodo post-marketing sono riportate di seguito, con le frequenze indicate tra parentesi, se note.

#### Patologie gastrointestinali

Iperplasia gengivale (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), colite compresa colite da citomegalovirus (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatite (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e atrofia dei villi intestinali.

#### Infezioni

Infezioni rischiose per la vita, comprese meningite, endocardite, tubercolosi e infezione da micobatteri atipici. Sono stati riportati casi di nefropatia associata al virus BK come pure casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC, in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile. Sono state riportate agranulocitosi (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) e neutropenia; si consiglia pertanto il regolare monitoraggio dei pazienti che assumono il micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con il micofenolato mofetile sono stati riportati casi isolati di anemia aplastica e depressione midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

Casi di aplasia eritroide pura (PRCA) sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4).

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita Pelger-Huet, sono stati osservati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Questi cambiamenti non sono associati con compromissione della funzione dei neutrofili. Questi cambiamenti possono suggerire uno 'spostamento a sinistra' nella maturità dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

#### Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

#### Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Sono stati riferiti casi di aborto spontaneo in pazienti esposte a micofenolato mofetile, soprattutto nel primo trimestre; vedere paragrafo 4.6.

#### Patologie congenite

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori; vedere paragrafo 4.6.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Sono stati riportati casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare in pazienti trattati con micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori, alcuni dei quali sono risultati fatali. Sono stati segnalati casi di bronchiectasie nei bambini e negli adulti (frequenza non nota).

### Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia (frequenza non nota).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

I casi di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati riportati negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe provocare un eccesso di soppressione del sistema immunitario, un aumento della sensibilità alle infezioni e la soppressione del midollo osseo (vedere il paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia si deve interrompere la somministrazione di micofenolato mofetile o ridurne il dosaggio (vedere il paragrafo 4.4).

### Trattamento

È molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o di MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, come colestiramina, rimuovono l'MPA, diminuendo il ricircolo enteroepatico del medicinale (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressivi, codice ATC: L04AA06

### Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA). L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi che inibisce pertanto la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico, senza incorporazione nel DNA. Poiché la proliferazione dei linfociti T e B dipende in modo critico dalla sintesi *de novo* delle purine, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un effetto citostatico maggiore sui linfociti rispetto ad altre cellule.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nel suo metabolita attivo MPA. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile somministrato per via orale è del 94%, rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5

g due volte al giorno a pazienti sottoposti a trapianto renale. Tuttavia la  $C_{max}$  dell'MPA è diminuita del 40% in presenza di cibo.

Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente misurato nel plasma dopo somministrazione orale.

### Distribuzione

Come conseguenza del ricircolo enteroepatico, si osservano in genere aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione con colestiramina (4 g tre volte al giorno) provoca una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando la presenza di un significativo circolo enteroepatico.

L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

### Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoronil-transferasi (isoforma UGT1A9) nel glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. In vivo l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso il circolo enteroepatico. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

### Eliminazione

Una quantità trascurabile della sostanza viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale del micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo a un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina e il 6% nelle feci. La maggior parte (circa l'87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non vengono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia a concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (>100 µg/ml) piccole quantità di MPAG vengono eliminate. Interferendo con il circolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9). L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco 1 (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (<40 giorni dopo il trapianto) i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico avevano l'AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e la  $C_{max}$  inferiore di circa il 40% rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

### Popolazioni Speciali

#### Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave compromissione renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o nei pazienti con compromissione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose singola, l'AUC media dell'MPAG è stata superiore di 3-6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani, in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. La somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica grave non è stata studiata. Non sono disponibili dati riguardanti i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica grave.

### Ripresa ritardata della funzionalità del rene trapiantato

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC (0-12 h) media dell'MPA è stata paragonabile ai valori registrati nei pazienti post-trapianto in cui le funzioni dell'organo trapiantato si sono instaurate senza ritardo. L'AUC (0-12 h) plasmatica media dell'MPAG è stata superiore di 2-3 volte rispetto ai pazienti post-trapianto in cui le funzioni dell'organo trapiantato si sono instaurate senza ritardo. Nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato potrebbe verificarsi un aumento transitorio della frazione libera e della concentrazione dell'MPA plasmatico. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di micofenolato mofetile.

### Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come la cirrosi biliare primaria, potrebbe mostrare un effetto differente.

### Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici (dai 2 ai 18 anni di età) sottoposti a trapianto renale trattati con 600 mg/m<sup>2</sup> di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti sottoposti a trapianto renale trattati con micofenolato mofetile a una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età sono stati simili subito dopo il trapianto e nel periodo successivo.

### Anziani

Il comportamento farmacocinetico del micofenolato nell'anziano (>65 anni) non è stato formalmente valutato.

### Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea del micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo (da 0,02 a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodene (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto su 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato alcuna influenza clinicamente rilevante del micofenolato sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea del micofenolato mofetile (vedere anche il paragrafo 4.5).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei modelli sperimentali, il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali ha comportato un'esposizione sistemica (AUC o C<sub>max</sub>) circa 2-3 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C<sub>max</sub>) di circa 1,3-2 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco alla dose raccomandata di 3 g/die.

Due saggi di genotossicità (il saggio *in vitro* sul linfoma nel topo e il test *in vivo* sui micronuclei midollari nel topo) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti possono essere correlati all'attività farmacodinamica, in particolare all'inibizione della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per la valutazione della mutazione genica non hanno mostrato attività genotossica.

In dosi orali fino a 20 mg/kg/die il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica 2-3 volte superiore a quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica 1,3-2 volte superiore a quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto sui ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, agnazia e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non è risultato evidente alcun effetto sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia condotti nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, agnazia e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella clinica osservata utilizzando la dose raccomandata di 3g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.6.)

Negli studi tossicologici condotti con il micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli clinici osservati utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli clinici osservati utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nell'esposizione clinica) sono stati inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali coerenti con la disidratazione. Il profilo non clinico di tossicità del micofenolato mofetile sembra essere coerente con gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di sicurezza maggiormente rilevanti per la popolazione di pazienti (vedere il paragrafo 4.8).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo*

Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Talco  
Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica

#### *Rivestimento*

Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (400)  
Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PE/PVdC/Al  
confezioni: 50, 100, 120, 150, 180 e 250 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE  
confezioni: 50, 150 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato di esercitare effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, le compresse non devono essere spezzate.  
Il prodotto eventualmente inutilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in osservanza alle normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A. L.go U.Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
AIC n. 040009019  
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
AIC n. 040009021  
500 mg compresse rivestite con film 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
AIC n. 040009033  
500 mg compresse rivestite con film 150 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
AIC n. 040009045  
500 mg compresse rivestite con film 180 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
AIC n. 040009058  
500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 040009060  
500 mg compresse rivestite con film 150 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 040009072

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione 20/01/2011

Data dell'ultimo rinnovo: 12/08/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco