

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia 250 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Polvere di colore bianco contenuta in capsule rigide di gelatina oblunghe, dimensione "1" con testa di colore blu opaco e corpo di colore marrone con impresso con inchiostro nero "MCM" sulla testa e "250" sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia:

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione di Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia orale deve essere iniziata entro le 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 2 e 18 anni): la dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m² somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia capsule deve essere prescritto solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m². Ai pazienti con superficie corporea da 1.25 a 1.5 m² Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia può essere prescritto alla dose giornaliera di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera 1.5 g). Ai pazienti con una superficie corporea maggiore di 1.5 m² Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia può essere prescritto alla dose giornaliera di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Poiché in questa fascia di età alcune

reazioni avverse avvengono con una maggiore frequenza rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), potrebbe essere richiesta una riduzione temporanea della dose o un'interruzione del trattamento; questo renderà necessario tenere in considerazione fattori clinici rilevanti, inclusa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 2 anni): sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini di età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche e pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

Adulti: la somministrazione di Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia orale deve iniziare entro i 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 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia per via endovenosa deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di Micofenolato Mofetile Mylan orale inizierà subito dopo, quando 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 riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Pazienti anziani (65 anni o più): per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Pazienti con danno renale: pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione cronica renale (filtrazione glomerulare $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato.

Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica grave.

Pazienti con grave compromissione epatica:

non sono necessarie variazioni del dosaggio per i 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 episodi di rigetto:

MPA (l'acido micofenolico) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile.

Il rigetto di trapianto renale non provoca cambiamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie modificazioni del dosaggio o interruzioni della terapia con Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia. Non ci sono motivi per l'aggiustamento del dosaggio di Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

4.3 Controindicazioni

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del principio attivo, dell'acido micofenolico o di uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e la necessità di utilizzare contraccettivi vedere il paragrafo 4.6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di combinazione, in cui sia compreso micofenolato mofetile, sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento immunosoppressivo, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad elevato fattore di protezione.

I pazienti trattati con micofenolato mofetile devono essere informati circa la necessità di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi inattesi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile, presentano un rischio aumentato di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali, da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono riattivazione di virus latenti, come la riattivazione dell'epatite B o dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata al virus BK, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC). Casi di epatite a causa di riattivazione di epatite B o epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con ricorrenti infezioni in pazienti trattati con micofenolato mofetile in combinazione con altri farmaci immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da micofenolato mofetile ad un immunosoppressore alternativo

portava a livelli di IgG sieriche che tornavano alla normalità. I pazienti in trattamento con micofenolato mofetile che sviluppano infezioni ricorrenti devono controllare le immunoglobuline sieriche. In casi più gravi, clinicamente rilevanti di ipogammaglobulinemia, deve essere presa in considerazione un'appropriate azione clinica in considerazione dei potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico ha sui linfociti T e B.

Sono stati pubblicate segnalazioni di bronchiectasie negli adulti e nei bambini trattati con micofenolato mofetile in combinazione con altri farmaci immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato mofetile ad un altro farmaco immunosoppressore portava miglioramenti dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o ad un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il controllo dei pazienti che sviluppano persistenti sintomi polmonari, come tosse e dispnea.

I pazienti trattati con micofenolato mofetile devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al micofenolato mofetile stesso, a medicinali concomitanti, a infezioni virali, o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con 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 e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) può essere opportuno interrompere o terminare il micofenolato mofetile.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui il micofenolato mofetile ha indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. Le modifiche al trattamento con micofenolato mofetile nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriate supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

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 paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Poiché micofenolato mofetile è stato associato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi del sistema digerente, inclusi casi infrequenti di ulcerazione del tratto gastrointestinale, emorragia e perforazione, micofenolato mofetile deve essere somministrato con cautela nei pazienti con malattia grave attiva del sistema digerente.

Micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Pertanto, teoricamente, deve esserne 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.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile insieme all'azatioprina, in quanto la co-somministrazione non è stata studiata.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile con medicinali che interferiscono sulla

circolazione enteroepatica richiede cautela, in quanto l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe venire potenzialmente diminuita.

Il rapporto rischio:beneficio di micofenolato mofetile in associazione con il tacrolimus o il sirolimus non è stato stabilito (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Aciclovir: quando è stata somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico dell'MPA) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valaciclovir, competano per l'escrezione a livello di secrezione tubulare, aumentando ulteriormente la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs): una riduzione dell'esposizione all'acido micofenolico (MPA) 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 e 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 al 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.

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 tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). Deve essere usata prudenza nell'utilizzo concomitante in quanto l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica: deve essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina A. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con ciclosporina, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa.

Ganciclovir: sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato mofetile orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della

farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di micofenolato mofetile. In pazienti con compromissione renale in cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

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

Rifampicina: in pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina ha portato ad una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC_{0-12h}) dal 18% al 70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di micofenolato mofetile al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sirolimus: in pazienti con trapianto renale, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e CsA ha condotto ad una riduzione dell'esposizione all'MPA del 30 - 50% rispetto a pazienti che assumono l'associazione di sirolimus e dosi simili di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer: quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25%, senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare 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 a micofenolato mofetile con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina e metronidazolo separatamente. 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.

Ciprofloxacina e 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 continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'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 indicate 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.

Tacrolimus: nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con micofenolato mofetile e tacrolimus, l' AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l' AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20% quando sono state somministrate dosi multiple di

micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) a pazienti trattati con tacrolimus. Tuttavia, in pazienti sottoposti a trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata dal micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione tubulare renale, possono competere con l'MPAG, aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

Vaccini vivi: i vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino potrebbe essere diminuita (vedere anche il paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Prima di iniziare la terapia con micofenolato mofetile accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con micofenolato mofetile richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti devono essere istruite a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

L'utilizzo di micofenolato mofetile non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. Micofenolato mofetile deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto. I dati provenienti dall'uso di micofenolato mofetile in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposte a micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza sono state riportate malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie, in particolare orecchio esterno/medio formato in modo anormale o assente. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo in pazienti esposte a micofenolato mofetile. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Si è visto che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, micofenolato mofetile è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse evidenziate negli studi clinici: le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di micofenolato mofetile in combinazione con ciclosporina e i corticosteroidi comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie:

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende micofenolato mofetile sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6% dei pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile (alla dose giornaliera di 2 o 3 g) in combinazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono manifestati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificati nell'1,1% dei pazienti. I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata, relativamente all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno, ma per meno di 3 anni.

Infezioni opportunistiche:

Tutti i pazienti trapiantati hanno un rischio aumentato di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5 %.

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 2 e 18 anni):

In uno studio clinico che ha arruolato 92 bambini ed adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m² due volte al giorno, il tipo e la frequenza di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato 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 al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

I pazienti anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono 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 a individui più giovani.

Altre reazioni avverse:

Nella tabella seguente sono riportate le reazioni avverse, più o meno probabilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, segnalate in 1 paziente su 10 o più e tra 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10 trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici controllati in pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico.

Reazioni avverse più o meno probabilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, riportate nei pazienti trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici nel 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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non noto (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.

Classificazione per sistemi e organi		Reazioni avverse al farmaco
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidiasi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliiasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (comprese cisti e polipi)	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, alterazioni del pensiero, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	-
	Comune	Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, miastenia, vertigini, 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		Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea

gastrointestinali	Molto comune	
	Comune	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileo, colite, 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 al sito di somministrazione	Molto comune	-
	Comune	Edema, febbre, 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 e.v./3 g orali 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 riportate successivamente alla commercializzazione di micofenolato mofetile sono simili a quelle rilevate durante gli studi clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse addizionali sono riportate di seguito con le frequenze indicate tra parentesi, se note.

Apparato gastrointestinale:

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

Disordini correlati all'immunosoppressione:

Infezioni a rischio per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Casi di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, compreso il micofenolato mofetile. Sono state riportati casi di agranulocitosi (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi isolati di

anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

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

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Queste alterazioni non sono comunque associate con un danno della funzionalità dei neutrofili. Queste alterazioni possono far pensare ad un fenomeno di *left shift* di maturazione dei neutrofili nei controlli ematologici, 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.

Patologie congenite:

Vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche:

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori, si sono verificati casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali. Ci sono state anche segnalazioni di bronchiectasie in bambini e adulti.

Disturbi del sistema immunitario:

E' stata segnalata ipogammaglobulinemia in pazienti in trattamento con micofenolato in combinazione con altri farmaci immunosoppressori.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti 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 portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di micofenolato mofetile o ridurne la posologia (vedere paragrafo 4.4).

E' molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, 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; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva 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 avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia, la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40 %, indicando l'importanza del circolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97 % all'albumina plasmatica.

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

Eliminazione

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

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia, a concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (> di 100 µg/ml), vengono eliminate piccole quantità di MPAG.

Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (meno di 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).

Compromissione renale:

In uno studio con dose singola (6 soggetti/gruppo), l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 ml/min/1,73 m²) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale meno grave. Tuttavia, l'AUC media dell'MPAG, dopo dose singola, era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale meno grave o ai volontari sani, in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica grave.

Ripresa ritardata della funzione renale:

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo.

L'AUC_{0-12h} plasmatica media dell'MPA era superiore di 2 - 3 volte rispetto ai pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. 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 per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente.

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 2 e 18 anni):

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatriche con trapianto renale trattati con 600 mg/m² 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 con trapianto renale trattati con micofenolato mofetile ad 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 erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Pazienti anziani (65 anni o più):

Il comportamento farmacocinetico di micofenolato mofetile nell'anziano non è stato formalmente valutato.

Contraccettivi orali:

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche il paragrafo 4.5). Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni

di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg 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 in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi, non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante del micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici dell'ormone luteinizzante (LH), dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e del progesterone non sono stati influenzati in modo significativo.

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 comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose clinica raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3 - 2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose clinica 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 messi in relazione 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 di 2-3 volte quella clinica raccomandata utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3 - 2 volte 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 su 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 (comprese anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalia). 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 stato evidenziato alcun effetto sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli, l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (comprese anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalia), 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 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Fare riferimento al paragrafo 4.6.

Negli studi tossicologici condotti con 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 a livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli clinici

utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata.

Nella scimmia, a dosaggi più elevati (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli clinici osservati), sono stati inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione.

Il profilo di tossicità pre-clinica del micofenolato mofetile sembra essere compatibile con gli effetti collaterali degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (mais)

Povidone (PVP K-90)

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Capsula

Testa:

Indigo carminio (E132)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Corpo:

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Inchiostro nero:

Gomma lacca

Ossido di ferro nero (E172)

Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister di PVC-PVdC/alluminio.

Scatole contenenti 100 o 300 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Poiché il micofenolato mofetile ha mostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, le capsule di Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia non devono essere aperte o frantumate. Evitare l'inalazione o il contatto diretto della polvere contenuta nelle capsule di Micofenolato Mofetile Mylan Generics Italia con la pelle o le mucose. In caso di contatto, lavare abbondantemente con acqua e sapone e risciacquare gli occhi con acqua.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040401010 - "250 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040401022 - "250 mg capsule rigide " 300 capsule in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO