

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MICOFENOLATO MOFETILE CRINOS 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

Capsula rigida.

Capsule di gelatina rigida di dimensione 1, contenenti polvere di colore variabile da bianco a bianco sporco, caratterizzate da una testa di colore blu opaco ed un corpo di colore rosa opaco e stampe "APO" e "M250" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Micofenolato mofetile 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 deve essere iniziato e continuato da specialisti adeguatamente qualificati nei trapianti.

Le capsule non devono essere né aperte né frantumate.

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile per via orale deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1.0 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g)

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età): 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 deve essere prescritto solo a pazienti con una superficie corporea di almeno 1.25 m². Ai pazienti con una superficie corporea tra 1,25 e 1,5 m² può essere prescritto micofenolato mofetile alla dose di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera da 1,5 g). Ai pazienti con una superficie corporea superiore a 1.5 m² può essere prescritto micofenolato mofetile alla dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera da 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisognerà tenere conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la severità della reazione.

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

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

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

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: il micofenolato mofetile per via endovenosa deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di micofenolato mofetile per via orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerata. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera da 3 g).

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni): 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 sottoposti a trapianto cardiaco o epatico.

Utilizzo in caso di compromissione renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione cronica renale (velocità di filtrazione glomerulare < 25 ml·min⁻¹·1,73 m⁻²), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g somministrati 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.

Utilizzo in caso di 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: l'MPA (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. Non ci sono motivi per l'aggiustamento del dosaggio di micofenolato mofetile 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 (vedere paragrafo 4.8). Pertanto micofenolato mofetile è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Micofenolato mofetile è controindicato nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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, piuttosto 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 alta 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, sono maggiormente a rischio di sviluppare infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e protozoarie), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche si collocano la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al JC virus. Tali infezioni sono spesso correlate

ad un'alta carica immunosoppressiva totale e possono avere esiti gravi o addirittura fatali, esiti che il personale medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici.

I pazienti trattati con micofenolato mofetile devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata a micofenolato mofetile stesso, a farmaci 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 quindi 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 sospendere micofenolato mofetile.

Casi di aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA) sono stati riportati nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. 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'appropriata 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 il 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). Perciò 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 non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC (area sotto la curva) dell'MPA, la somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola di aciclovir, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico di 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 micofenolato mofetile e aciclovir o i loro profarmaci, ad es. valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto se somministrato con antiacidi.

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 paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata cautela nell'utilizzo concomitante in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

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

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina A. Al contrario, ci si attende un aumento dell'AUC di MPA pari a circa 30% dopo interruzione del trattamento concomitante con ciclosporina.

Ganciclovir: sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti noti dell'alterazione della compromissione renale sulla farmacocinetica di 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 a cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio 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 stanno prendendo anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina comporta una riduzione dell'esposizione di MPA (AUC 0-12 ore) dal 18% al 70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione di MPA e di adattare di conseguenza i dosaggi di micofenolato mofetile in modo da mantenere l'efficacia clinica quando la rifampicina viene somministrata contemporaneamente.

Sirolimus: in pazienti sottoposti a trapianto renale la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e CsA ha comportato una riduzione del 30-50% dell'esposizione di MPA rispetto ai pazienti che ricevono una combinazione di sirolimus e dosi simili di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer: è stata osservata una riduzione della C_{max} e dell'AUC 0-12 di MPA rispettivamente del 30% e 25% in seguito alla somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e sevelamer, senza alcuna conseguenza clinica (ad es. rigetto). In ogni caso, si raccomanda di somministrare il micofenolato mofetile almeno un'ora prima o tre ore dopo il sevelamer per minimizzare l'impatto sull'assorbimento di MPA. Non sono disponibili dati relativamente al micofenolato mofetile e leganti dei fosfati diversi da sevelamer.

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

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani non sono state osservate interazioni significative in seguito alla somministrazione di micofenolato mofetile e norfloxacina e metronidazolo separatamente. La combinazione di norfloxacina e metronidazolo ha tuttavia comportato una riduzione dell'esposizione di MPA di circa 30% in seguito alla somministrazione di una dose singola 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: in pazienti sottoposti a trapianto epatico trattati con micofenolato mofetile e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} di MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono stati influenzati significativamente dalla somministrazione concomitante 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 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).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione 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: 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 e allattamento

Gravidanza

Prima di iniziare una 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 avvisate di rivolgersi immediatamente al medico se dovesse instaurarsi una gravidanza.

L'uso di micofenolato mofetile non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere riservato ai casi in cui non è possibile ricorrere ad un trattamento alternativo più adatto. Micofenolato mofetile deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto. I dati relativi all'uso di micofenolato mofetile nelle donne in stato di gravidanza sono limitati. Sono stati tuttavia riferiti casi di malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie (formate in modo anomalo o con sezione esterna/media assente) in bambini di pazienti esposte durante la gravidanza al micofenolato mofetile associato ad altri immunosoppressori. Sono stati segnalati casi di aborti spontanei in pazienti esposte al micofenolato mofetile. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può causare gravi reazioni avverse nei lattanti, la terapia con micofenolato mofetile è controindicata nelle madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, <1/10$)
Non comune	($\geq 1/1.000, <1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
Molto raro	(<1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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 infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie:

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 4.4). 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 giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificate nel 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 sottoposti a trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni opportunistiche:

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche; tale rischio aumenta se correlato ad un carico immunosoppressivo 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 giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%.

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età):

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatriche 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 al farmaco sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno. I seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati tuttavia più frequenti nella popolazione pediatrica, soprattutto in bambini con meno di 6 anni di età, rispetto agli adulti; diarrea, sepsi, leucopenia, anemia ed infezioni.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

I pazienti anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse al farmaco 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 al farmaco, probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, segnalate in ≥1/10 e tra ≥1/100 e <1/10 dei pazienti trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico.

Reazioni avverse al farmaco probabilmente o possibilmente 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

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi gli effetti indesiderati vengono elencati sotto in base alla frequenza, rifacendosi alle seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi		Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidosi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione delle vie respiratorie, moniliasi respiratoria, infezioni al tratto gastrointestinale, candidosi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candida della pelle, candida vaginale, rinite
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Molto comune	–
	Comune	Cancro della pelle, neoplasia benigna della pelle
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
	Molto comune	–

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesiemia, 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, tremori, sonnolenza, sindrome miastenica, capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia
Patologie cardiache	Molto comune	–
	Comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	–
	Comune	Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	Molto comune	–
	Comune	Effusioni pleuriche, dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea
	Comune	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileo, colite, ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, stipsi, 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 muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	–
	Comune	Artralgia
Patologie renali ed urinarie	Molto comune	–
	Comune	Compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	–
	Comune	Edema, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia
Indagini diagnostiche	Molto comune	–
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina ematica, aumento della lattato deidrogenasi, aumento dell'urea ematica, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, calo ponderale

Attenzione: 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 per via orale di micofenolato mofetile al giorno) pazienti.

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse segnalate dopo la commercializzazione del medicinale: la tipologia delle reazioni avverse al farmaco segnalate 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 al farmaco addizionali segnalate dopo la commercializzazione del micofenolato mofetile sono descritte di seguito con indicazione delle frequenze tra parentesi, se note.

Patologie gastrointestinali: iperplasia gengivale (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), colite inclusa colite da citomegalovirus, (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), pancreatite (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e atrofia dei villi intestinali.

Disturbi del sistema immunitario: infezioni a rischio per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Sono stati riportati casi di nefropatia associata al virus BK e casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile. Sono stati riportati alcuni 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) Vi sono state segnalazioni di anemia aplastica e depressione midollare in pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcune delle quali con esito fatale.

Patologie del sistema emolinfopoietico: casi di aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA) sono stati riportati nei 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 suggerire un fenomeno di *left shift* di maturazione dei neutrofili nelle indagini ematologiche, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Ipersensibilità: sono state riportate reazioni da ipersensibilità, incluso edema angioneurotico e reazioni anafilattiche.

Disturbi congeniti: per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.6.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sono stati segnalati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori, alcuni dei quali con esito fatale.

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. Nei casi di sovradosaggio in cui si sono verificati eventi avversi, tali eventi sono rientrati nel noto profilo di sicurezza del medicinale.

Si ritiene che un sovradosaggio di micofenolato mofetile possa causare una ipersoppressione del sistema immunitario e un aumento della sensibilità alle infezioni, nonché depressione midollare (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, il trattamento con Micofenolato mofetile deve essere interrotto oppure è necessario ridurre il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Non si ritiene che l'emodialisi sia in grado di rimuovere quantità clinicamente rilevanti di MPA o MPAG. Interferendo con la circolazione enteroepatica, i farmaci che sequestrano gli acidi biliari, come la colestiramina, possono rimuovere l'MPA (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti immunosoppressori
Codice ATC: L04AA06

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'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 riutilizzo delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 sottoposti a 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. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica. 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 viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo. 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 per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (maggiori di 100 µg/ml) sono 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⁻¹·1,73 m⁻²) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è 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 relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con 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'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_(0-12h)) 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 della 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 sul metabolismo del farmaco.

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età):

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):

Il comportamento farmacocinetico del 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 di micofenolato mofetile 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.

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 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 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 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ 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 osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3 - 2 volte quella osservata in clinica 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 $4,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di $90 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (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 osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (Vedere 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 per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica 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 sistemici equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando le dosi raccomandate.

Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali 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:

croscarmellosa sodica
magnesio stearato

Involucro della capsula:

gelatina,
sodio laurilsolfato,
indigotina (E132),
titanio diossido (E171),
ossido di ferro rosso (E172),
Inchiostro da stampa (lacca, glicole propilenico, ossido di ferro nero (E172), potassio idrossido).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezioni blister: 3 anni.
Flaconi HDPE: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio: 100 e 300 capsule.
Flaconi HDPE: 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio, le capsule di Micofenolato mofetile Crinos non devono essere aperte o frantumate. Deve essere evitata l'inalazione o il contatto diretto con la pelle o con le mucose della polvere contenuta nelle capsule di Micofenolato mofetile Crinos. Se è avvenuto un contatto, usare acqua e sapone per lavare bene la superficie; gli occhi devono essere sciacquati con acqua corrente. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Micofenolato mofetile CRINOS 250 mg capsule rigide, 100 cps blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 039907011/M
Micofenolato mofetile CRINOS 250 mg capsule rigide, 300 cps blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 039907023/M
Micofenolato mofetile CRINOS 250 mg capsule rigide, 100 cps flacone HDPE	AIC n. 039907035/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2010

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MICOFENOLATO MOFETILE CRINOS 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film a forma di capsula, color lavanda, con inciso "APO" su un lato e "MYC500" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il micofenolato mofetile 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 deve essere iniziato e continuato da specialisti adeguatamente qualificati nei trapianti.

Le compresse non devono essere frantumate o masticate.

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile per via orale deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1.0 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età): 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). Le compresse di micofenolato mofetile devono essere prescritte solo a pazienti con una superficie corporea superiore a 1,5 m² alla dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera da 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisognerà tenere conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la severità della reazione.

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

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

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

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: il micofenolato mofetile per via endovenosa deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di micofenolato mofetile per via orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerata. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera da 3 g).

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatriche con trapianto epatico.

Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni): 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 sottoposti a trapianto cardiaco o epatico.

Utilizzo in caso di compromissione renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione cronica renale (velocità di 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 somministrati 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.

Utilizzo in caso di grave compromissione epatica: non sono necessarie variazioni del dosaggio per i pazienti con 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: l'MPA (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. Non ci sono motivi per l'aggiustamento del dosaggio di micofenolato mofetile 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 (vedere paragrafo 4.8). Pertanto micofenolato mofetile è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Micofenolato mofetile è controindicato nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6).

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

1.1 Avvertenze speciali e precauzioni di 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, piuttosto 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 alta 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, sono maggiormente a rischio di sviluppare infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e protozoarie), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche si collocano la nefropatia associata a virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al JC virus. Tali infezioni sono spesso correlate ad un'alta carica immunosoppressiva totale e possono avere esiti gravi o addirittura fatali, esiti che il personale medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici.

I pazienti trattati con micofenolato mofetile devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata a micofenolato mofetile stesso, a farmaci 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 quindi 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 sospendere micofenolato mofetile.

Casi di aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA) sono stati riportati nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. 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'appropriata 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 il 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). Perciò 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 non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC (area sotto la curva) dell'MPA, la somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

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

4.4 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola di aciclovir, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico di 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 micofenolato mofetile e aciclovir o i loro profarmaci, ad es. valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto se somministrato con antiacidi.

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 paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata cautela nell'utilizzo concomitante in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

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

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina A. Al contrario, ci si attende un aumento dell'AUC di MPA pari a circa 30% dopo interruzione del trattamento concomitante con ciclosporina.

Ganciclovir: sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti noti della compromissione renale sulla farmacocinetica di 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 a cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio 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 stanno prendendo anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina comporta una riduzione dell'esposizione di MPA (AUC 0-12 ore) dal 18% al 70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione di MPA e di adattare di conseguenza i dosaggi di micofenolato mofetile in modo da mantenere l'efficacia clinica quando la rifampicina viene somministrata contemporaneamente.

Sirolimus: in pazienti sottoposti a trapianto renale la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e CsA ha comportato una riduzione del 30-50% dell'esposizione di MPA rispetto ai pazienti che ricevono una combinazione di sirolimus e dosi simili di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer: è stata osservata una riduzione della C_{max} e dell'AUC 0-12 di MPA rispettivamente del 30% e 25% in seguito alla somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e sevelamer, senza alcuna conseguenza clinica (ad es. rigetto). In ogni caso si raccomanda di somministrare il micofenolato mofetile almeno un'ora prima o tre ore dopo il sevelamer per minimizzare l'impatto sull'assorbimento di MPA. Non sono disponibili dati relativamente al micofenolato mofetile e leganti dei fosfati diversi da sevelamer.

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

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani non sono state osservate interazioni significative in seguito alla somministrazione di micofenolato mofetile e norfloxacina e metronidazolo separatamente. La combinazione di norfloxacina e metronidazolo ha tuttavia comportato una riduzione dell'esposizione di MPA di circa il 30% in seguito alla somministrazione di una dose singola 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: in pazienti sottoposti a trapianto epatico trattati con micofenolato mofetile e tacrolimus l'AUC e la C_{max} di MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono stati influenzati significativamente dalla somministrazione concomitante 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 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).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione 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: 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).

4.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Prima di iniziare una 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 avvisate di rivolgersi immediatamente al medico se dovesse instaurarsi una gravidanza.

L'uso di micofenolato mofetile non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere riservato ai casi in cui non è possibile ricorrere ad un trattamento alternativo più adatto. Micofenolato mofetile deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto. I dati relativi all'uso di micofenolato mofetile nelle donne in stato di gravidanza sono limitati. Sono stati tuttavia riferiti casi di malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie (formate in modo anomalo o con sezione esterna/media assente) in bambini di pazienti esposte durante la gravidanza al micofenolato mofetile associato ad altri immunosoppressori. Sono stati segnalati casi di aborti spontanei in pazienti esposte al micofenolato mofetile. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può causare gravi reazioni avverse nei lattanti, la terapia con Micofenolato mofetile è controindicata nelle madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

4.7 Effetti indesiderati

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, <1/10$)
Non comune	($\geq 1/1.000, <1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
Molto raro	(<1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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 infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie:

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 4.4). 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 giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati 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 sottoposti a trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni opportunistiche:

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche; tale rischio aumenta se correlato ad un carico immunosoppressivo 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 giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%.

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età):

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatrici 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 al farmaco sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno. I seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati tuttavia più frequenti nella popolazione pediatrica, soprattutto in bambini con meno di 6 anni di età, rispetto agli adulti; diarrea, sepsi, leucopenia, anemia ed infezioni.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

I pazienti anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse al farmaco 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 al farmaco, probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, segnalate in ≥1/10 e tra ≥1/100 e <1/10 dei pazienti trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico.

Reazioni avverse al farmaco probabilmente o possibilmente 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

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi gli effetti indesiderati vengono elencati sotto in base alla frequenza, rifacendosi alle seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi		Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidosi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione delle vie respiratore, moniliasi respiratoria, infezioni al tratto gastrointestinale, candidosi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candida della pelle, candida vaginale, rinite
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Molto comune	–
	Comune	Cancro della pelle, neoplasia benigna della pelle
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
	Molto comune	–

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesiemia, 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, ipertonìa, tremori, 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, ileo, colite, ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, stipsi, 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 muscolo-scheletrico 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, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia
Indagini diagnostiche	Molto comune	–
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina ematica, aumento della lattato deidrogenasi, aumento dell'urea ematica, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, calo ponderale

Attenzione: 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 per via orale di micofenolato mofetile al giorno) pazienti.

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse segnalate dopo la commercializzazione del medicinale: la tipologia delle reazioni avverse al farmaco segnalate 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 al farmaco addizionali riportate dopo la

commercializzazione del micofenolato mofetile sono descritte di seguito con indicazione delle frequenze tra parentesi, se note.

Patologie gastrointestinali: iperplasia gengivale (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), colite inclusa colite da citomegalovirus, (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), pancreatite (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e atrofia dei villi intestinali.

Disturbi del sistema immunitario: infezioni a rischio per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Sono stati riportati casi di nefropatia associata al virus BK e casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile. Sono stati riportati alcuni 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). Vi sono state segnalazioni di anemia aplastica e depressione midollare in pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcune delle quali con esito fatale.

Patologie del sistema emolinfopoietico: casi di aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA) sono stati riportati nei 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 suggerire un fenomeno di *left shift* di maturazione dei neutrofili nelle indagini ematologiche, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Ipersensibilità: sono state riportate reazioni da ipersensibilità, incluso edema angioneurotico e reazioni anafilattiche.

Disturbi congeniti: per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.6.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sono stati segnalati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori, alcuni dei quali con esito fatale.

4.8 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. Nei casi di sovradosaggio in cui si sono verificati eventi avversi, tali eventi sono rientrati nel noto profilo di sicurezza del medicinale.

Si ritiene che un sovradosaggio di micofenolato mofetile possa causare una ipersoppressione del sistema immunitario e un aumento della sensibilità alle infezioni, nonché depressione midollare (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, il trattamento con Micofenolato mofetile deve essere interrotto oppure è necessario ridurre il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Non si ritiene che l'emodialisi sia in grado di rimuovere quantità clinicamente rilevanti di MPA o MPAG. Interferendo con la circolazione enteroepatica, i farmaci che sequestrano gli acidi biliari, come la colestiramina, possono rimuovere l'MPA (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti immunosoppressori
Codice ATC: L04AA06

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'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 riutilizzo delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 sottoposti a 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. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica. 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 viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo. 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, per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (maggiori di 100 µg/ml) sono 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 (velocità di filtrazione glomerulare < 25 ml·min⁻¹·1,73 m⁻²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3-6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è 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 relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con 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'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC 0-12h) 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 della 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 sul metabolismo del farmaco.

Bambini ed adolescenti (da 2 a 18 anni di età):

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici 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):

Il comportamento farmacocinetico del 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 di micofenolato mofetile 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.

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 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 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 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ 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 osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3 - 2 volte quella osservata in clinica 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 $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ (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 osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere 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 per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica 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 sistemici equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando le dosi raccomandate.

Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali 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

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
silice colloidale anidra
magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Opadry viola 20B50135IH
(composto da ipromellosa 3cP (E464)
idrossipropilcellulosa (E463)
titanio diossido (E171)
macrogol 400
ipromellosa 50cP (E464)
ossido di ferro nero (E172)
ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezioni blister: 3 anni.
Flaconi HDPE: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio: 50 e 150 compresse.
Flaconi HDPE: 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio, le compresse di Micofenolato mofetile Crinos non devono essere frantumate. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia 6 – 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Micofenolato mofetile CRINOS 500 mg cpr riv. con film, 50 cpr blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 039907047/M
Micofenolato mofetile CRINOS 500 mg cpr riv.con film, 150 cpr blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 039907050/M
Micofenolato mofetile CRINOS 500 mg cpr riv.con film, 50 cpr flacone HDPE	AIC n. 039907062/M
Micofenolato mofetile CRINOS 500 mg cpr riv.con film, 100 cpr flacone HDPE	AIC n. 039907074/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2010

Agenzia Italiana del Farmaco