

## Micofenolato Mofetile Dr. Reddy's 500mg compresse rivestite con film

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

Micofenolato Mofetile Dr. Reddy's 500mg 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.

Micofenolato Mofetile Dr. Reddy's 500 mg compresse rivestite con film sono ovale di color viola chiaro, compresse rivestite con impresso "RDY" su un lato e "585" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Micofenolato Mofetile Dr. Reddy's deve essere iniziato e continuato da specialisti adeguatamente qualificati nei trapianti.

##### Utilizzo nel trapianto renale:

*Adulti:* la somministrazione orale di Micofenolato Mofetile Dr. Reddy's deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è di 1 g somministrata due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

*Bambini e adolescenti (età compresa tra 2 e 18 anni):* la dose raccomandata di Micofenolato mofetile Dr. Reddy's è di 600 mg/m<sup>2</sup> somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno).

Micofenolato compresse deve essere prescritto solamente a pazienti con una superficie corporea superiore a 1,5 m<sup>2</sup>, ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggiore 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 gravità della reazione.

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

**Utilizzo nel trapianto cardiaco:**

*Adulti:* la somministrazione orale di Micofenolato deve iniziare entro i primi 5 giorni successivi al trapianto. La dose consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è 1,5 g somministrata due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

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

**Utilizzo nel trapianto epatico:**

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

*Bambini:* non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatriche sottoposti a trapianto epatico.

*Somministrazione negli anziani ( $\geq 65$  anni):* la dose raccomandata di 1,0 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, è appropriata per gli anziani.

**Utilizzo in caso di compromissione renale:**

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione renale cronica (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 somministrate due volte al giorno.

Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti che presentano ritardo ritardata funzionalità dell'organo renale trapiantato in fase post-operatoria (vedere paragrafo 5.2).

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

**Utilizzo in caso di grave compromissione epatica**

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per i pazienti sottoposti a trapianto renale con gravi malattie del parenchima epatico. Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con gravi malattie del parenchima epatico.

**Trattamento durante gli episodi di rigetto**

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

Il rigetto di trapianto renale non provoca cambiamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non è richiesta una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con Micofenolato.

Non vi è alcun motivo per l'aggiustamento del dosaggio di Micofenolato in seguito al rigetto del trapianto cardiaco.

Non sono disponibili dati farmacocinetici durante il rigetto di trapianto epatico.

**4.3 Controindicazioni**

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità al micofenolato (vedere paragrafo 4.8). Pertanto,

- Micofenolato è controindicato in pazienti con reazioni di ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico i.
- Micofenolato è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.6). Per informazioni su l'uso in gravidanza e la necessità di utilizzare contraccettivi vedere paragrafo 4.6.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva che prevede associazioni di medicinali, in cui sia compreso micofenolato, presentano un rischio maggiore di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento di immunosoppressione, 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 ultravioletti UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

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

I pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi, tra cui micofenolato, presentano un rischio maggiore di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e protozoarie), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le Infezioni opportunistiche vi sono la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva associata al virus JC (PML). Queste infezioni sono spesso correlate a una carica immunosoppressiva totale elevata e possono portare a condizioni gravi o fatali, che i medici devono tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con deterioramento della funzione renale o sintomi neurologici.

I pazienti che hanno ricevuto micofenolato devono essere controllati per la neutropenia, che può essere correlata al micofenolato stesso, a terapie concomitanti, a infezioni virali, o una combinazione di queste cause.

I pazienti trattati con micofenolato devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese di trattamento, e una volta al mese per il primo anno.

Se si sviluppa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1, 3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) può essere opportuno interrompere o sospendere la terapia a base di micofenolato.

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micofenolato 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 antinfluenzale.

Per la vaccinazione antinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

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

Micofenolato è un inibitore dell'IMPDH (enzima Inosina Monofosfato deidrogenasi). 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 in concomitanza con azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto della significativa riduzione della AUC dell'MPA da colestiramina, la somministrazione contemporanea di micofenolato con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di Micofenolato potrebbe essere ridotta.

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 la secrezione tubulare, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

**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 dose singola di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con 4 g due volte al giorno di colestiramina 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 del micofenolato potrebbe essere diminuita.

**Medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica:** deve essere usata cautela con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di micofenolato potrebbe essere diminuita.

**Ciclosporina A:** la farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile . 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 somministrazione singola della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti noti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la co-somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare renale) provocherà un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevede una sostanziale alterazione della farmacocinetica dell'MPA e non è richiesto un aggiustamento della dose di micofenolato. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente micofenolato e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni posologiche di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati attentamente.

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

**Rifampicina:** in pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato 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 al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

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

**Sevelamer:** quando micofenolato 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 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 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 è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina e metronidazolo separatamente. Tuttavia, la combinazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di micofenolato.

**Tacrolimus:** nei pazienti sottoposti a trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con micofenolato 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.

Comunque, in pazienti sottoposti a trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da micofenolato (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:** vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta degli anticorpi verso altri tipi di vaccino potrebbe essere ridotta (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Prima di iniziare la terapia con micofenolato accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con micofenolato 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 invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

L'utilizzo di micofenolato non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. Micofenolato deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto. Vi sono dati limitati provenienti dall'uso di micofenolato in donne in gravidanza. Tuttavia, sono state riportate malformazioni congenite, che comprendono malformazioni dell'orecchio, come formazione anomala o assenza dell'orecchio esterno/medio, in figli di pazienti esposte al micofenolato in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo in pazienti esposte a micofenolato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

Si è visto che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti.

Non è noto se ciò avvenga anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può causare gravi reazioni avverse nei lattanti, micofenolato mofetile è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli 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 in associazione 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 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 (alla dose giornaliera di 2 o 3 g) 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 1 anno. Nel 3,6% dei pazienti si sono manifestati tumori della pelle non-melanoma; nell'1,1% dei pazienti si sono verificati altri tipi di neoplasie.

I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inattesa 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 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 (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con 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 percentuale di pazienti con viremia/sindrome da CMV è stata del 13,5%.

### **Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni):**

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/m<sup>2</sup> due volte al giorno, il tipo e la frequenza delle reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato 1 g 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 ed infezioni.

### **Pazienti anziani (≥ 65 anni):**

I pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono micofenolato 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 possibilmente anche emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

### **Altre reazioni avverse:**

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

**Reazioni avverse probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato segnalate nei pazienti trattati con micofenolato 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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10000$ ), 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
Esami diagnostici	Molto comune	-
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattico deidrogenasi nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso.
Patologie cardiache	Molto comune	-
	Comune	Tachicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	-
	Comune	Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, miastenia, vertigini, cefalea, parestesia, disgeusia
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, costipazione, dispepsia, flatulenza, eruttazioni
Patologie renali e urinarie	Molto comune	-
	Comune	Compromissione renale



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
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	-
	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidasi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	-
	Comune	Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute
Patologie vascolari	Molto comune	-
	Comune	Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	
	Comune	Edema, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia
Patologie epatobiliari	Molto comune	-
	Comune	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
Disturbi Psichiatrici	Molto comune	-
	Comune	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazioni del pensiero, insonnia

**Note:** 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 al giorno), 289 (3 g di micofenolato al giorno) e 277 (2 g endovena /3 g orali di micofenolato al giorno) pazienti.

**I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse che si sono verificate nell'esperienza post-marketing:** le tipologie delle reazioni avverse segnalate successivamente alla commercializzazione di micofenolato sono simili a quella rilevate durante gli studi clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico.

Ulteriori reazioni avverse segnalate durante la fase post-marketing sono descritte di seguito con le frequenze indicate tra parentesi se note.

**Gastrointestinali:**

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

**Disordini correlati all'immunosoppressione:** Gravi infezioni pericolose per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e infezione da micobatteri atipici. Casi di nefropatia associata al virus BK, così come i casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associati a virus JC, sono stati riportati nei pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi, incluso il micofenolato. Sono state riportate agranulocitosi ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) e neutropenia, pertanto si consiglia un monitoraggio regolare dei pazienti trattati con micofenolato (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con micofenolato, alcuni dei quali sono risultati fatali.

**Ipersensibilità:** sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

**Patologie congenite:** vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6

## 4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati segnalati 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 o ridurre 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

Micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA).

L'MPA è un potente inibitore, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la via di 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 farmacodinamiche

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 di micofenolato 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 le  $C_{max}$  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 glucoroniltransferasi in glucoronide fenolico dell'MPA (MPAG), che non è 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 (> 100µg/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/1.73 m<sup>2</sup>) è stata 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 singola, l'AUC media dell'MPAG è risultata

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 riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica grave.

#### **Ripresa ritardata della funzione renale:**

Nei pazienti con ripresa ritardata della funzione renale post-trapianto, 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 nella frazione libera e nella concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di micofenolato.

#### **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.

#### **Bambini e adolescenti (età compresa tra 2 e 18 anni):**

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale trattati con  $600 \text{ mg/m}^2$  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 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 profilo farmacocinetico di micofenolato nell'anziano non è stato formalmente valutato.

#### **Contraccettivi orali:**

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di micofenolato (vedere anche paragrafo 4.5). Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato (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 gestoden (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 hanno mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di micofenolato sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali.

I livelli sierici di ormone luteinizzante (LH), e ormone follicolo-stimolante (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/giorno e un'esposizione sistemica (AUC o  $C_{max}$ ) di circa 1,3 - 2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco alla dose raccomandata di 3 g/giorno.

Due test 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.

Il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi in dose orale fino a 20 mg/kg/die.

Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di 2 - 3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2g/giorno 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, le dosi orali di 4,5 mg/kg/die 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 2g/giorno nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3g/giorno 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 nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nei conigli 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 osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2g/giorno nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3g/giorno 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 per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/giorno nei pazienti sottoposti a

trapianto renale.

Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. 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 sicurezza più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

## 6. Informazioni Farmaceutiche

### 6.1 Elenco degli Eccipienti

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Povidone K-90  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa:*

Opadry Purple 20B50184  
Acqua purificata

#### *Opadry Purple 20B50184 contiene:*

Ipromellosa 3cP (35.0%), Idrossipropil cellulosa (30.0%), biossido di Titanio E171 (17.25%), Macrogol/PEG 400 (10%), Ipromellosa 50cP (5,0%), Indaco carmine - lacca alluminio E132 (2.3%) Ossido di ferro rosso E172 (0,45%)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

24 mesi

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Tenere il blister nell'imballaggio esterno in cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di alluminio PVC/PVdC

Le confezioni da 50,100 o 150 compresse (in blister strisce di 10 compresse)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Poiché il micofenolato mofetile ha mostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, non rompere le compresse di micofenolato.

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

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dr. Reddy's S.r.l.  
Via F. Wittgens, 3  
20123 Milano

**NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVdC/Al – AIC:  
039980014

"500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVdC/Al – AIC:  
039980026

"500 mg compresse rivestite con film" 150 compresse in blister PVC/PVdC/Al – AIC:  
039980038

**DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2011

**DATA DI REVISIONE DEL TESTO**