

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato mofetile Actavis 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film 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, biconvessa, di colore viola, con "AHI" impresso su di un lato e "500" impresso sull'altro, di lunghezza 18.0 mm, larghezza 9.0 mm e spessore 7.00 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Micofenolato Mofetile Actavis 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

Posologia

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

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti:

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

Popolazione pediatrica

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 Actavis compresse deve essere prescritto solamente a pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m², ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questa fascia di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8),

può essere necessaria una temporanea riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità 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 e pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questa fascia d'età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

Adulti:

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

Bambini:

Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici sottoposti a 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, con il Micofenolato Mofetile Actavis per via orale deve essere iniziata subito dopo, quando può essere tollerata. La dose orale consigliata 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 per i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto epatico.

Utilizzo negli anziani (> 65 anni): la dose raccomandata di 1 g somministrata due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata due volte al giorno per i pazienti con 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 ml·min⁻¹·1,73 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.

Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia (vedere sezione 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con insufficienza renale cronica grave.

Utilizzo in caso di grave compromissione epatica:

Non sono necessari aggiustamenti 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 gli 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 riduzioni del

dosaggio o interruzioni della terapia con Micofenolato Mofetile Actavis. Non ci sono motivi per l'aggiustamento del dosaggio di Micofenolato Mofetile Actavis in seguito 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 Actavis (vedi paragrafo 4.8). Pertanto Micofenolato Mofetile Actavis è controindicato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Micofenolato Mofetile Actavis è controindicato nelle donne che allattano (vedi 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 d'impiego

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

I pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Actavis 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). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus JC). Casi di epatite dovuti alla riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un'**elevata carica immunosoppressiva totale** e possono avere esiti gravi o addirittura fatali, che il personale medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con peggioramento della funzione renale o con sintomi neurologici.

Sono stati riportati casi di ipogammaglobulinemia, in concomitanza con infezioni ricorrenti, in pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Actavis in associazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi pazienti, il passaggio dal trattamento con Micofenolato Mofetile Actavis a un immunosoppressore alternativo, fa sì che i livelli di IgG nel siero tornino a valori normali.

I pazienti in terapia con Micofenolato Mofetile Actavis che sviluppano infezioni ricorrenti, dovrebbero essere sottoposti a periodiche analisi delle immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia clinicamente rilevante, deve essere preso in considerazione un appropriato intervento clinico, considerando il potente effetto citostatico che l'acido micofenolico ha sui linfociti T e B.

Sono stati riportati casi di bronchiectasia in pazienti adulti e in bambini trattati con Micofenolato Mofetile Actavis in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio dal trattamento con Micofenolato Mofetile Actavis ad un altro immunosoppressore, determina un miglioramento dei sintomi respiratori.

Il rischio di bronchiectasia potrebbe essere correlato all'ipogammaglobulinemia o ad un effetto diretto sui polmoni. Ci sono stati casi isolati di patologia polmonari interstiziali e di fibrosi polmonare, alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di prestare attenzione ai pazienti che sviluppano sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea,

I pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Actavis devono essere controllati per la neutropenia, che può essere correlata al Micofenolato Mofetile Actavis stesso, a terapie concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Actavis devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana durante il primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) può essere opportuno interrompere o sospendere Micofenolato Mofetile Actavis.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui il micofenolato mofetile ha indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione di 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 Actavis 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.

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

Micofenolato Mofetile Actavis 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 Actavis insieme all'azatioprina, in quanto la somministrazione concomitante non è stata studiata.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di Micofenolato Mofetile Actavis con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di Micofenolato Mofetile Actavis potrebbe venire diminuita.

Il rapporto rischio:beneficio di micofenolato mofetile in associazione con tacrolimus o serolimus non è stato stabilito (vedi anche la sezione 4.5).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Aciclovir

Concentrazioni plasmatiche di aciclovir più elevate sono state osservate quando micofenolato mofetile è stato somministrato con aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le variazioni nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico di MPA) (aumento dell'MPAG dell'8%) sono state minime 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 micofenolo mofetile e aciclovir o i loro profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione di entrambe le sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs):

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

Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela nell'utilizzo concomitante in quanto l'efficacia di Micofenolato Mofetile Actavis potrebbe essere diminuita.

Medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica

Occorre usare cautela con i medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di Micofenolato Mofetile Actavis 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 pari a circa 30%.

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 funzionalità renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede

che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare renale) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non è richiesto un aggiustamento della dose di micofenolato mofetile. Nei 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 posologiche 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

Nei pazienti che non stanno assumendo anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina comporta una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC 0-12 ore) dal 18% al 70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di adattare di conseguenza i dosaggi di micofenolato mofetile al fine di mantenere l'efficacia clinica in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

Sirolimus

In pazienti sottoposti a trapianto renale la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e CsA ha comportato una riduzione del 30-50% dell'esposizione all'MPA rispetto ai pazienti che assumevano l'associazione di sirolimus e dosi simili di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer

Quando micofenolato mofetile è stato somministrato in associazione a sevelamer, si è osservata una riduzione della C_{max} e dell'AUC 0-12 dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25%, senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio il rigetto). Si raccomanda tuttavia, di somministrare il micofenolato mofetile almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer per minimizzare l'impatto sull'assorbimento di MPA. Non sono disponibili dati sul 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. Tuttavia, la norfloxacina e il metronidazolo associati hanno comportato una riduzione dell'esposizione all'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 predose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente indicate modificazioni della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia,

deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Tacrolimus

Nei pazienti sottoposti a trapianto epatico trattati con micofenolato mofetile e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell' MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla somministrazione concomitante di tacrolimus. E' 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 co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di tre volte 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 ed allattamento

Gravidanza

Si raccomanda di non iniziare una terapia con Micofenolato Mofetile Actavis se non in presenza di un test di gravidanza con esito negativo. La terapia con Micofenolato Mofetile Actavis 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 consultare immediatamente il medico se dovesse instaurarsi una gravidanza.

L'uso di Micofenolato Mofetile Actavis 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 Actavis 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 segnalati casi di malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie, come formazione anomala o assenza dell'orecchio esterno/medio 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

È stato dimostrato che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte delle femmine di ratto. 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 Actavis è controindicata in 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 sulla 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

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

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

Neoplasie:

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di combinazione di medicinali, in cui sia compreso micofenolato mofetile, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6% dei pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile (alla dose giornaliera di 2 o 3 g) in combinazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificate 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 presentano un rischio maggiore di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La percentuale 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 associazione, 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 ai soggetti più giovani.

Altre reazioni avverse:

Le reazioni avverse, probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, segnalate in $\geq 1/10$ e tra $\geq 1/100$ 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), cardiaco ed epatico, sono elencati nella tabella seguente.

Reazioni avverse al farmaco, probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile segnalate 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 sono elencati sotto in base alla frequenza, utilizzando le seguenti categorie: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | | Reazioni avverse al farmaco |
|--|--------------|--|
| Infezioni e infestazioni | Molto comune | Sepsi, candidosi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster |
| | Comune | Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, micosi cutanea, Candida della cute, candidiasi vaginale, rinite |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi) | Molto comune | - |
| | Comune | Cancro della cute, neoplasia benigna della cute |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Leucopenia, trombocitopenia, anemia |
| | Comune | Pancitopenia, leucocitosi |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune | - |
| | Comune | Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia. |
| Disturbi psichiatrici | Molto comune | - |
| | Comune | Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazioni del pensiero, insonnia. |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | - |
| | Comune | Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, miastenia, vertigini, cefalea, parestesia, disgeusia |
| Patologie cardiache | Molto comune | - |
| | Comune | Tachicardia |
| Patologie vascolari | Molto comune | - |
| | Comune | Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Molto comune | - |
| | Comune | Effusioni pleuriche, dispnea, tosse |
| Patologie 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 epatobiliari | Molto comune | - |
| | Comune | Epatite, ittero, iperbilirubinemia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | - |
| | Comune | Ipertrofia cutanea, eruzione cutanea, acne, alopecia |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto comune | - |
| | Comune | Artralgia |
| Patologie renali e urinarie | Molto comune | - |
| | Comune | Danno renale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | - |
| | Comune | Edema, piressia, brividi, dolore, malessere, astenia |
| Accertamenti | Molto comune | - |
| | Comune | Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina ematica, aumento della lattico deidrogenasi ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, peso diminuito |

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

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse nell'esperienza post marketing:

La tipologia delle reazioni avverse segnalate successivamente alla commercializzazione con micofenolato mofetile sono simili a quelle rilevate durante gli studi clinici controllati sul trapianto renale, cardiaco ed epatico. Ulteriori reazioni avverse segnalate dopo la commercializzazione sono descritte di seguito con l'indicazione delle frequenze tra parentesi, se note.

Apparato gastrointestinale

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

Disturbi correlati all'immunosoppressione

Infezioni gravi potenzialmente letali, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Sono stati riportati casi di nefropatia associata a BK e casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC, in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso il micofenolato mofetile. Sono stati riportati alcuni casi di agranulocitosi ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate anemia aplastica e depressione midollare in pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcune delle quali con esito fatale.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Queste alterazioni non sono comunque associate con un danno della funzionalità dei

neutrofili. Queste alterazioni possono essere suggestive di un fenomeno di “left shift” di maturazione dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, incluso edema angioneurotico e reazioni anafilattiche.

Disturbi del sistema immunitario

E' stata riportata ipogammaglobulinemia in pazienti trattati con micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori.

Disturbi congeniti:

Vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche

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

Sono stati riportati casi di bronchiectasia in bambini e adulti

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Casi 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 sono stati segnalati eventi avversi, tali eventi sono rientrati nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Si prevede che un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe causare una eccessiva soppressione 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 Actavis 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.

I sequestranti degli acidi biliari, come la colestiramina, possono rimuovere l'MPA riducendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti immunosoppressori

Codice ATC L04AA06

Meccasnismo d'azione

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 riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato mofetile subisce un assorbimento 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 è misurabile sistematicamente nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della

dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi.

Tuttavia 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 $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) era del 28 - 75% più alta rispetto alle medie osservate nei soggetti sani o in pazienti con compromissione renale meno grave. Tuttavia, l'AUC media dell'MPAG, dopo dose singola era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai soggetti 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 insufficienza 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 e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12}) era superiore di 2 -3 volte. 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.

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

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici sottoposti a 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 profilo 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 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 di soppressione 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.

A 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 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 $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (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 il 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 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 gastrointestinali e renali compatibili con disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti collaterali osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di sicurezza più rilevanti per la popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E 460)
Povidone
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464),
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ferro ossido rosso (E172)
Indigotina lacca di alluminio (E 132)
Ferro ossido nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister PVC/PVdC-Alluminio di colore bianco opaco

50 compresse

100 compresse

150 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, le compresse di Micofenolato Mofetile Actavis non devono essere frantumate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegi 76-78, 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

038895013 - 500 mg compresse rivestite con film - 50 compresse in blister PVC/PVdC

038895025 - 500 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVdC

038895037 - 500 mg compresse rivestite con film - 150 compresse in blister PVC/PVdC

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre 2008

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

xxx