

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile Accord 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 colore azzurro/pesca, di dimensione '1', con impressi 'MMF' sul cappuccio e '250' sul corpo, contenenti polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il micofenolato mofetile, in associazione con ciclosporina e corticosteroidi, è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto allogenico renale, cardiaco o epatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti:

La somministrazione orale di micofenolato mofetile deve essere iniziata entro le 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto renale è di 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

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

La dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m² somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Le capsule di micofenolato mofetile devono essere prescritte solo a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m². Ai pazienti con una superficie corporea compresa tra 1,25 e 1,5 m² possono essere prescritte le capsule di micofenolato mofetile ad un dosaggio di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera 1,5 g). Ai pazienti con una superficie corporea superiore a 1,5 m², possono essere prescritte capsule di micofenolato mofetile ad un dosaggio di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggiore frequenza in questa fascia di età rispetto agli adulti (vedere il paragrafo 4.8), può essere necessaria una riduzione temporanea della dose oppure l'interruzione del trattamento; in queste circostanze bisognerà tenere conto dei fattori clinici rilevanti, inclusa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica (<2 anni):

I dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia nei bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche, pertanto l'uso del medicinale in questa fascia di età non è raccomandato.

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

Adulti:

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

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

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti:

Micofenolato mofetile deve essere somministrato per via endovenosa per i primi 4 giorni successivi al trapianto epatico, mentre la somministrazione orale di micofenolato mofetile comincia subito dopo, quando può essere tollerata. La dose orale raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto epatico è di 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica:

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici sottoposti a trapianto epatico.

Uso nelle popolazioni speciali

Uso negli anziani (>65 anni):

Per gli anziani è appropriata la dose raccomandata di 1 g somministrato due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto renale e di 1,5 g somministrati due 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 renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), fatta eccezione per l'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono anche essere monitorati attentamente. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene nella fase post-operatoria (vedere il paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi ai pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da 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 grave malattia del parenchima epatico. Non sono disponibili dati su pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante gli episodi di rigetto:

l'Acido Micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca variazioni nella farmacocinetica dell'MPA; non è

necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del micofenolato mofetile. Non ci sono motivi per un aggiustamento della dose di micofenolato mofetile in seguito al rigetto di trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

Modo di somministrazione

Micofenolato Mofetile 250 mg capsule deve essere assunto per via orale.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale. Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, le capsule di micofenolato mofetile non devono essere aperte o schiacciate per evitare l'inalazione o il contatto diretto della pelle o delle membrane mucose con la polvere contenuta nelle capsule di micofenolato mofetile. Se si verifica tale contatto, lavare accuratamente con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua abbondante.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il micofenolato mofetile è pertanto controindicato nei pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Micofenolato Mofetile non deve essere dato alle donne fertili che non stanno utilizzando un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.6).

Il trattamento con Micofenolato Mofetile non deve essere iniziato nelle donne fertili che non hanno fornito un risultato del test di gravidanza per escluderne l'uso non intenzionale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Micofenolato Mofetile non deve essere usato in gravidanza a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo a prevenire il rigetto del trapianto (vedere paragrafo 4.6).

Micofenolato Mofetile è controindicato nelle donne che allattano (vedere il paragrafo 4.6).

Per informazioni sull'impiego in gravidanza e sulle misure contraccettive necessarie vedere il paragrafo 4.6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasmi

I pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive che prevedono associazioni di medicinali, tra cui il micofenolato mofetile, sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare della pelle (vedere il paragrafo 4.8). Il rischio sembra essere correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, piuttosto che all'uso di un agente specifico. Come precauzione generale per ridurre al minimo il rischio di cancro della pelle, l'esposizione alla luce del sole e ai raggi ultravioletti (UV) dovrà essere limitata mediante l'uso di

abbigliamento protettivo e l'applicazione di uno schermo solare con elevato fattore di protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono esposti a un rischio maggiore di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali o protozoarie), infezioni fatali e sepsi (vedere il paragrafo 4.8). Queste infezioni comprendono la riattivazione virale latente, come la riattivazione dell'epatite B o dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (la nefropatia associata a virus BK, la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC). Casi di epatite dovuti alla riattivazione dell'epatite B o dell'epatite C sono stati segnalati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate a un'alta carica immunosoppressiva totale e possono condurre a condizioni gravi o fatali che i medici devono tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con peggioramento della funzionalità renale o con sintomi neurologici.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il cambio di terapia da micofenolato ad un immunosoppressore alternativo ha determinato il ritorno alla normalità dei livelli di IgG sieriche. Nei pazienti in trattamento con micofenolato che sviluppano infezioni ricorrenti è necessario tenere monitorate le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia clinicamente rilevante e prolungata, dovrebbe essere considerata un'adeguata azione clinica tenendo conto dei potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico ha sui linfociti T e B.

Sono stati pubblicate segnalazioni di bronchiectasie negli adulti e nei bambini che hanno ricevuto micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il cambio di terapia da micofenolato ad un altro immunosoppressore ha portato a un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere legato alla ipogammaglobulinemia o ad un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali fatali (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di fare indagini sui pazienti che sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sangue e sistema immunitario

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

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA). Il meccanismo con cui il micofenolato mofetile ha indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. 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 trattati con Micofenolato Mofetile devono essere informati di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematoma senza trauma, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micofenolato mofetile, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci e che l'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.5). Il vaccino antinfluenzale può essere utile. I medici che effettuano la prescrizione devono fare riferimento alle linee guida nazionali per la vaccinazione antinfluenzale.

Gastro-intestinale

Micofenolato mofetile è stato associato ad un'incidenza maggiore di eventi avversi dell'apparato digerente, come casi non frequenti di ulcera, emorragia e perforazione del tratto gastrointestinale, il micofenolato mofetile deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano una patologia attiva grave del sistema digerente.

Il micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima IMPDH (inosina monofosfato deidrogenasi). Quindi se ne deve evitare la somministrazione nei pazienti affetti da rari deficit ereditari dell'enzima HGPRT (ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelly-Seegmiller.

Interazioni

Si deve prestare attenzione quando nella terapia combinata si passa da regimi contenenti immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA, ad es. ciclosporina, ad altri che sono privi di questo effetto, ad es. sirolimus, belatacept, o viceversa, poiché questo potrebbe comportare cambiamenti nell'esposizione a MPA. Farmaci di altre classi che interferiscono con il circolo enteroepatico di MPA, ad es. colestiramina, devono essere usati con cautela a causa del loro potenziale di riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di Micofenolato Mofetile (vedere anche paragrafo 4.5).

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile assieme ad azatioprina, poiché tale somministrazione concomitante non è stata studiata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono avere un aumentato rischio di eventi avversi, come alcune infezioni (tra cui disturbo invasivo tissutale da citomegalovirus) eventualmente

emorragia gastrointestinale, ed edema polmonare, rispetto ai soggetti più giovani (vedere paragrafo 4.8).

Effetti teratogeni

Micofenolato è un potente teratogeno umano. Sono stati riportati aborti spontanei (tasso del 45-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23-27%) in seguito ad esposizione a MMF durante la gravidanza. Pertanto Micofenolato Mofetile è controindicato in gravidanza a meno che non ci siano trattamenti alternativi adatti a prevenire il rigetto del trapianto. I pazienti di sesso femminile e maschile in grado di riprodursi devono essere informati riguardo i rischi e seguire le raccomandazioni fornite nel paragrafo 4.6. (ad esempio, metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con Micofenolato Mofetile. I medici devono garantire che le donne e gli uomini che assumono micofenolato abbiano capito il rischio di danni per il bambino, la necessità di una contraccezione efficace, e la necessità di consultare immediatamente il proprio medico se c'è una possibilità di gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

A causa del potenziale genotossico e teratogeno di Micofenolato Mofetile, le donne in età fertile devono utilizzare contemporaneamente due forme di contraccezione affidabili prima di iniziare la terapia con Micofenolato Mofetile, durante la terapia, e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia; a meno che l'astinenza sia il metodo di contraccezione scelto (vedere paragrafo 4.5).

Agli uomini sessualmente attivi si raccomanda di usare il preservativo durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del trattamento. L'uso del preservativo vale sia per gli uomini in grado di riprodursi sia quelli vasectomizzati, perché i rischi connessi al trasferimento di liquido seminale valgono anche per gli uomini che hanno avuto una vasectomia. Inoltre, si consiglia alle partner femminili di pazienti di sesso maschile trattati con Micofenolato Mofetile di usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per un totale di 90 giorni dopo l'ultima dose di Micofenolato Mofetile.

Materiale educativo

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto al micofenolato e per fornire ulteriori importanti informazioni di sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà del materiale educativo agli operatori sanitari. I materiali educativi rafforzeranno le avvertenze riguardo la teratogenicità del micofenolato, forniranno consigli sulla contraccezione prima di iniziare la terapia ed indicazioni sulla necessità del test di gravidanza. Informazioni complete sul paziente circa il rischio teratogeno e le misure di prevenzione di gravidanza devono essere date dal medico alle donne in età fertile e, come opportuno, ai pazienti di sesso maschile.

Ulteriori precauzioni

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir:

Quando il micofenolato mofetile è stato somministrato in associazione con aciclovir si sono osservate concentrazioni plasmatiche di aciclovir più elevate rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le variazioni nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico di MPA) sono risultate minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono considerate clinicamente significative. Poiché le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG, come quelle di aciclovir, aumentano in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir, o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per la secrezione tubulare, determinando ulteriori aumenti delle concentrazioni delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (IPP):

E' stata osservata una riduzione dell'esposizione ad MPA quando antiacidi, quali idrossido di magnesio e di alluminio, e IPP, inclusi lansoprazolo e pantoprazolo, sono stati somministrati insieme a micofenolato mofetile. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto o di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano micofenolato mofetile e IPP rispetto ai pazienti che assumevano micofenolato mofetile ma non IPP. Tali dati supportano l'estrapolazione del risultato a tutti gli antiacidi poiché la riduzione dell'esposizione quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza a idrossido di magnesio e di alluminio è notevolmente inferiore rispetto a quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con IPP.

Colestiramina:

In seguito alla somministrazione di una dose singola di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani, pretrattati tre volte al giorno (TID) per 4 giorni con 4 g di colestiramina, si è verificata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Occorre usare cautela durante la somministrazione concomitante, in quanto l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe risultare ridotta.

Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica:

Si deve usare cautela con i medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica, in quanto possono ridurre l'efficacia del micofenolato mofetile.

Ciclosporina A:

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con la ciclosporina si deve prevedere un aumento di circa il 30% dell'AUC dell'MPA. CSA interferisce con il ricircolo enteroepatico di MPA, con conseguente riduzione dell'esposizione a MPA del 30-50% nei pazienti con trapianto renale trattati con Micofenolato Mofetile e ciclosporina rispetto ai pazienti in terapia con sirolimus o belatacept e dosi simili di Micofenolato Mofetile (vedere anche paragrafo 4.4). Al contrario, cambiamenti nell'esposizione a MPA sono attesi quando i pazienti passano da CSA ad uno degli immunosoppressori che non interferisce con il circolo enteroepatico di MPA.

Telmisartan:

La somministrazione concomitante di telmisartan e Micofenolato Mofetile ha determinato una riduzione approssimativa del 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan modifica l'eliminazione di MPA aumentando l'espressione di gamma PPAR (recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi) che a sua volta si traduce in una rafforzata espressione e attività di UGT1A9. Dal confronto dei tassi di

rigetto del trapianto, tassi di perdita del trapiantato o profili di eventi avversi tra pazienti in trattamento con Micofenolato Mofetile con e senza somministrazione concomitante di telmisartan, non sono state rilevate conseguenze cliniche dovute all'interazione farmacocinetica tra i farmaci.

Ganciclovir:

In base ai risultati ottenuti in uno studio con somministrazione singola delle dosi raccomandate di micofenolato orale e ganciclovir per via endovenosa, e degli effetti noti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.2) e ganciclovir, si prevede che la co-somministrazione di questi due agenti (che competono per i meccanismi di secrezione tubulare renale) provocherà un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevede un'alterazione sostanziale della farmacocinetica dell'MPA e non è necessario adattare il dosaggio di micofenolato mofetile. Nei pazienti con danno renale ai quali sono somministrati in associazione micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, quali valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni posologiche per ganciclovir ed i pazienti devono essere monitorati attentamente.

Contraccettivi orali:

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

Rifampicina:

Nei pazienti che non assumono anche ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina ha generato 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 regolare quindi il dosaggio del micofenolato mofetile per mantenere l'efficacia clinica in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

Sevelamer:

Quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con sevelamer, sono state osservate riduzioni della C_{max} e dell' AUC_{0-12} dell'MPA del 30% e 25%, rispettivamente, senza conseguenze cliniche (come il rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare micofenolato mofetile almeno un'ora prima oppure tre ore dopo l'assunzione di sevelamer per minimizzare l'impatto sull'assorbimento dell'MPA. Non vi sono disponibili dati relativi al micofenolato mofetile con leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Trimetoprim/sulfametossazolo:

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

Norfloxacina e metronidazolo:

Nei volontari sani non è stata osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o metronidazolo separatamente. Tuttavia, l'associazione di norfloxacina e metronidazolo ha determinato una riduzione dell'esposizione all'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 e amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione dell'antibiotico. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto non sono normalmente indicate modificazioni delle dosi 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 che hanno iniziato la terapia con micofenolato mofetile e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono state significativamente influenzate dalla somministrazione concomitante di tacrolimus. Al contrario, si è osservato un aumento di circa il 20% nell'AUC del tacrolimus, in seguito alla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) nei pazienti sottoposti a trapianto epatico che assumevano tacrolimus. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non è apparsa alterata dal micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.4).

Altre interazioni:

La co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di tre volte l'AUC plasmatica dell'MPAG. Quindi, altre sostanze eliminate mediante secrezione tubulare renale possono competere con l'MPAG e aumentare di conseguenza le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza secreta dai tubuli renali.

Vaccini vivi:

I vaccini vivi non devono essere somministrati ai pazienti con compromissione della risposta immunitaria. La risposta anticorpale ad altri vaccini può essere ridotta (vedere il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo in pazienti adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Micofenolato Mofetile è controindicato nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi altamente efficaci.

A causa del potenziale genotossico e teratogeno di Micofenolato Mofetile, le donne in età fertile devono utilizzare contemporaneamente due forme di contraccezione affidabili prima di iniziare la terapia con Micofenolato Mofetile, durante la terapia, e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia; a meno che l'astinenza sia il metodo scelto di contraccezione (vedere paragrafo 4.5).

Agli uomini sessualmente attivi si raccomanda di usare il preservativo durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del trattamento. L'uso del preservativo vale sia per gli uomini in grado di riprodursi sia per quelli vasectomizzati, perché i rischi connessi al trasferimento di liquido seminale valgono anche per gli uomini che hanno avuto una vasectomia. Inoltre, si consiglia alle partner femminili di pazienti di sesso maschile trattati con Micofenolato Mofetile di usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per un totale di 90 giorni dopo l'ultima dose di Micofenolato Mofetile.

Gravidanza:

Micofenolato Mofetile è controindicato durante la gravidanza a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo a prevenire il rigetto del trapianto. Il trattamento non deve essere iniziato se non è fornito un risultato negativo del test di gravidanza in modo da escluderne l'uso non intenzionale durante la gravidanza.

Pazienti di sesso femminile e maschile in grado di riprodursi devono essere avvisati all'inizio del trattamento riguardo il rischio di aborto spontaneo e di malformazioni congenite e devono essere guidati per la prevenzione e la pianificazione della gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con Micofenolato Mofetile in età fertile si deve effettuare un test di gravidanza in modo da escludere l'esposizione non intenzionale dell'embrione al micofenolato. Si consigliano due test di gravidanza mediante siero o urina con una sensibilità almeno di 25 mIU/mL; il secondo test deve essere eseguito 8-10 giorni dopo il primo ed immediatamente prima di iniziare il micofenolato mofetile. I test di gravidanza devono essere ripetuti se clinicamente richiesto (ad esempio è richiesto dopo ogni interruzione della contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con il paziente

Le pazienti devono essere informate di consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Micofenolato è un potente teratogeno umano, con un aumentato rischio di aborti spontanei e di malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza;

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 45 al 49% delle donne in gravidanza esposte al micofenolato mofetile, rispetto a un tasso riportato tra il 12 e il 33% nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi trattati con immunosoppressori diversi dal micofenolato mofetile.
- Sulla base di dati di letteratura, si sono verificate malformazioni dal 23 al 27% dei nati vivi nelle donne esposte a micofenolato mofetile durante la gravidanza (rispetto al 2-3% dei nati vivi nella popolazione generale e circa al 4-5% dei nati vivi in pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi trattati con immunosoppressori diversi dal micofenolato).

Malformazioni congenite, comprese le segnalazioni di malformazioni multiple, sono state osservate nel post-marketing nei bambini di pazienti esposte al micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Sono state riportate più frequentemente le seguenti malformazioni:

- Anomalie dell'orecchio (ad esempio forma anomala o orecchio esterno/medio assente), del condotto uditivo esterno atresia;
- Malattie cardiache congenite, come difetti del setto atriale e ventricolare
- Malformazioni facciali come il labbro leporino, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- Anomalie degli occhi (ad esempio coloboma);
- Malformazioni delle dita (ad esempio polidattilia, sindattilia);
- Malformazioni tracheo-esofagea (ad esempio esofagea atresia);
- Malformazioni del sistema nervoso come la spina bifida;
- Anomalie renali.

Inoltre ci sono state segnalazioni isolate delle seguenti malformazioni:

- Microftalmia;
- Cisti congenita del plesso coroideo;
- Agenesia del setto pellucido;
- Agenesia olfattiva del nervo

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

Allattamento:

È stato dimostrato che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avvenga anche per il latte umano. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti al micofenolato mofetile, questo è controindicato nelle madri che allattano (vedere il paragrafo 4.3).

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

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

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 includono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito e vi è inoltre evidenza di una frequenza più elevata di alcuni tipi di infezione (vedere il paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne:

I pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive che prevedono associazioni di medicinali, incluso micofenolato mofetile, presentano un aumentato rischio di sviluppare linfomi e altre neoplasie maligne, in particolare della pelle (vedere il paragrafo 4.4). Malattie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6% dei pazienti che assumevano micofenolato mofetile (dose giornaliera di 2 o 3 g) in combinazione con altri immunosoppressori negli studi clinici controllati su pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi ai 2 g), cardiaco ed epatico, seguiti per almeno 1 anno. Carcinomi della pelle non-melanomi si sono verificati nel 3,6% dei pazienti;

altri tipi di tumori sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti. I dati di sicurezza a tre anni di trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco non hanno rivelato variazioni inattese nell'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti sottoposti a trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno, ma meno di 3 anni.

Infezioni opportunistiche:

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto sono soggetti ad un maggior rischio di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere il paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più comuni nei pazienti trattati con micofenolato mofetile (dose giornaliera di 2 o 3 g) insieme ad altri farmaci immunosoppressori in studi clinici controllati su pazienti sottoposti a trapianto renale (dati relativi a 2 g), cardiaco ed epatico, seguiti per almeno 1 anno sono state la candidosi mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'herpes simplex. La proporzione dei pazienti con viremia/sindrome da CMV è stata del 13,5%.

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

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e i 18 anni trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile orale due volte al giorno, il tipo e la frequenza delle reazioni avverse sono stati generalmente simili a quelli osservati nei pazienti adulti a cui è stato somministrato 1 g di micofenolato mofetile due volte al giorno. Tuttavia, rispetto agli adulti, la popolazione pediatrica ha mostrato una maggiore frequenza di eventi avversi correlati al trattamento, in particolare nei bambini di età inferiore ai 6 anni: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Pazienti anziani (≥65 anni):

I pazienti anziani (≥65 anni) sono generalmente soggetti ad un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che assumono micofenolato mofetile come parte di una terapia immunosoppressiva di associazione possono essere esposti, rispetto agli individui più giovani, ad un rischio maggiore di alcune infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus), e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare.

Altre reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile, segnalate in ≥ 1/10 e in ≥ 1/100 a <1/10 dei pazienti trattati con micofenolato mofetile in studi clinici controllati in pazienti con il trapianto renale (dati relativi a 2 g), cardiaco ed epatico.

Reazioni avverse, probabilmente o possibilmente correlate a micofenolato, riportate nei pazienti trattati con micofenolato in studi clinici nel trapianto renale, cardiaco ed epatico, quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

Nell'ambito della classificazione per sistemi ed organi, gli effetti indesiderati sono elencati in base alla frequenza usando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a <1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi		Reazioni avverse al farmaco
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidiasi 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 (cisti e polipi compresi)	Molto comune	----
	Comune	Cancro della cute, tumore benigno della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	-----
	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	-----
	Comune	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, pensiero anormale, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	----
	Comune	Convulsioni, ipertonica, tremore, sonnolenza, sindrome miastenica, 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	Versamento pleurico, 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 della cute, rush, 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
Esami diagnostici	Molto comune	-

	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso
--	--------	--

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

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

Le tipologie di reazioni avverse segnalate nel periodo post-marketing con micofenolato mofetile sono simili a quelle osservate negli studi clinici controllati sul trapianto renale, cardiaco e epatico. Ulteriori reazioni avverse al farmaco segnalate nel periodo post-marketing sono descritte di seguito, con indicazione delle frequenze tra parentesi, se note.

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 correlati all'immunosoppressione:

Infezioni gravi pericolose per la vita, quali meningite, endocardite, tubercolosi e infezione da micobatteri atipici. In pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono stati segnalati casi di nefropatia associata al virus BK e casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC.

Sono stati riportati casi di agranulocitosi (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e neutropenia; pertanto si consiglia il monitoraggio regolare dei pazienti che assumono micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcuni dei 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).

In pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati riportati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. 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, fenomeno che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi, come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Ipersensibilità:

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

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

I casi di aborti spontanei sono stati riportati in pazienti esposte a micofenolato mofetile, soprattutto nel primo trimestre, vedere paragrafo 4.6.

Disturbi congeniti:

Malformazioni congenite sono state osservate nel post-marketing nei bambini di pazienti esposte al micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori, vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Disturbi del sistema immunitario:

È stata riportata ipogammaglobulinemia nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Si ritiene che un sovradosaggio di micofenolato mofetile possa causare un eccesso di soppressione del sistema immunitario e un aumento della suscettibilità alle infezioni, nonché soppressione del midollo osseo (vedere il paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, la somministrazione di micofenolato mofetile deve essere interrotta oppure deve essere ridotto il dosaggio (vedere il paragrafo 4.4).

È improbabile che l'emodialisi possa rimuovere quantità clinicamente significative dell'MPA o dell'MPAG. I sequestranti degli acidi biliari, come la colestiramina, possono rimuovere l'MPA riducendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere il paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti immunosoppressori, codice ATC: L04A A06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA). L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi, e quindi inibisce la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico senza essere incorporato nel DNA. Poiché la proliferazione dei linfociti T e B dipende criticamente dalla sintesi *de novo* delle purine, laddove altri tipi di cellule possono usare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un effetto citostatico più potente sui linfociti che sulle altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente nel metabolita attivo MPA dal metabolismo presistemico. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. La biodisponibilità media del micofenolato mofetile somministrato per via orale, basata sull'AUC dell'MPA, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovena. L'assunzione di cibo non ha avuto effetto sull'entità dell'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA) somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno in 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 in maniera sistemica nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Come conseguenza del ricircolo enteroepatico, si osservano di solito degli aumenti secondari nella concentrazione plasmatica dell'MPA circa 6–12 ore dopo la somministrazione. Una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40% è associata alla somministrazione concomitante di colestiramina (4 g tre volte al giorno), che indica l'esistenza di una significativa quantità di ricircolo enteroepatico. A concentrazioni clinicamente rilevanti, l'MPA è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

Biotrasformazione

L'MPA viene principalmente metabolizzato dalla glucuronil transferasi (isoforma UGT1A9) nella sua forma inattiva in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG viene nuovamente convertito a MPA libero attraverso il ricircolo enteroepatico. Si forma anche un acilglucoronide minore (AcMAG). AcMAG è farmacologicamente attivo e si sospetta sia il responsabile di alcuni effetti collaterali degli MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

Una quantità trascurabile della sostanza viene eliminata con l'urina come MPA (<1% della dose). La somministrazione orale del micofenolato mofetile radiomarcato esita nel recupero completo della dose somministrata con il 93% della dose recuperato nell'urina e il 6% recuperato nelle feci. La maggior parte della dose somministrata (circa l'87%) viene escreta nell'urina come MPAG.

Alle concentrazioni cliniche utilizzate, l'MPA e l'MPAG non vengono rimossi dall'emodialisi. Tuttavia a concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (> 100

µg/mL), vengono eliminate piccole quantità di MPAG. Sequestranti degli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA interferendo con il circolo enteropatico (vedere paragrafo 4.9).

La disposizione di MPA dipende da diversi trasportatori. Polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATPs) e l'isoforma 2 della proteina di resistenza multifarmaco (MRP2) sono coinvolti nella disposizione di MPA; le isoforme OATP, MRP2 e la proteina per la resistenza al cancro al seno (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. La proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) è in grado di trasportare MPA, ma il suo contributo sembra essere limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti interagiscono fortemente con i trasportatori renali di anioni organici.

Nel periodo immediatamente successivo all'intervento (< 40 giorni successivi), i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico presentavano AUC medie di MPA inferiori di circa il 30% e C_{max} inferiori di circa il 40% rispetto al successivo periodo post-trapianto (3–6 mesi dopo il trapianto).

Popolazioni speciali

Danno renale

In uno studio con dose singola (6 soggetti/gruppo), l'AUC media plasmatica dell'MPA osservata in soggetti con grave danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²) è stata il 28–75% superiore rispetto alle medie osservate nei soggetti sani o in quelli con disfunzione renale minore. Tuttavia, dopo la somministrazione della dose singola, l'AUC media dell'MPAG era di 3–6 volte superiore nei soggetti con grave danno renale rispetto quelli con lieve danno renale o nei soggetti sani, dato coerente con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non è stata studiata la somministrazione ripetuta di micofenolato mofetile nei pazienti con grave danno renale cronico. Non sono disponibili dati su pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da grave danno renale cronico.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui la ripresa della funzionalità del rene trapiantato è ritardata, l'AUC media dell'MPA (0-12h) era paragonabile a quella osservata nei pazienti in cui la funzione renale post-trapianto riprendeva senza ritardo. L'AUC plasmatica media dell'MPAG (0-12h) è risultata di 2-3 volte superiore rispetto ai pazienti senza ritardo nella ripresa. Nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato si può verificare un aumento transitorio della frazione libera e della concentrazione plasmatica dell'MPA. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose del micofenolato mofetile.

Compromissione epatica:

Nei volontari con cirrosi alcolica, i processi epatici di glucuronazione dell'MPA non sono stati particolarmente influenzati dalla malattia del parenchima epatico. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare malattia. Tuttavia, un'epatopatia con predominante danno biliare, quale la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto diverso.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici (età compresa tra 2 e 18 anni) sottoposti a trapianto renale, trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile orale due volte al giorno. Questa dose ha determinato valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati negli 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 sono risultati simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Anziani

Il profilo farmacocinetico del micofenolato mofetile negli anziani (≥ 65 anni) non è stato valutato formalmente.

Pazienti che assumono contraccettivi orali:

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante del micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.5). Uno studio sulla somministrazione concomitante 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 su 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha evidenziato alcuna influenza clinicamente rilevante del micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione dei contraccettivi orali. I livelli sierici di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolostimolante (FSH) e progesterone non sono stati influenzati in maniera significativa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali, il micofenolato mofetile non è risultato 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 nei pazienti con trapianto renale che assumevano la dose clinica raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3 – 2 volte rispetto a quella osservata nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati con la dose clinica consigliata di 3 g/die.

Due saggi di genotossicità (saggio *in vitro* sul linfoma murino e il test *in vivo* dei micronuclei di midollo osseo di topo) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti possono essere correlati all'attività farmacodinamica, cioè l'inibizione della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per l'individuazione della mutazione genica non hanno dimostrato attività genotossica.

Il micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg•kg⁻¹•die⁻¹. L'esposizione sistemica a questa dose è pari a 2-3 volte l'esposizione alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e di 1,3–2 volte rispetto a quella clinica alla dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

In uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione condotto sui ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg•kg⁻¹•die⁻¹ hanno causato malformazioni (tra cui anoftalmia, agnatie e idrocefalo) nei nati della prima generazione, in assenza di tossicità per la madre. L'esposizione sistemica a questa dose è stata di circa 0,5 volte rispetto a quella clinica osservata ad una dose raccomandata di 2 g/die per i pazienti con trapianto renale e di circa 0,3 volte

l'esposizione clinica alla dose raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non si sono evidenziati effetti sui parametri di fertilità o riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli, si sono osservati riassorbimento e malformazioni fetali nel ratto alla dose di $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (quali anoftalmia, agnasia e idrocefalo) e nei conigli a $90 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (inclusi anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca e ectopia renale, ernia diaframmatica e ombelicale), in assenza di tossicità per la madre. L'esposizione sistemica a questi livelli è stata approssimativamente equivalente o minore di 0,5 volte quella clinica osservata alla dose raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e di circa 0,3 quella clinica osservata alla dose raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere il paragrafo 4.6).

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, topi, cani e scimmie, i principali organi colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli clinici osservati alla dose raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti gastrointestinali a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli clinici osservati alle dosi raccomandate. Nella scimmia sono stati anche osservati effetti gastrointestinali e renali coerenti con la disidratazione alla dose più elevata (livelli di esposizione sistemica equivalenti o superiori a quelli clinici). Il profilo di tossicità non clinico del micofenolato mofetile sembra essere compatibile con gli eventi avversi osservati negli studi clinici sull'uomo, che ora forniscono dati di sicurezza di maggior rilevanza per la popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Povidone K-90
Croscarmellosa sodica
Talco
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Gelatina
Sodio laurilsolfato
Indigo blu (E132)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Composizione dell'inchiostro nero:

Shellac
Ossido di ferro nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule di Micofenolato Mofetile 250 mg sono confezionate in blister di PVC/PVDC/alluminio.

1 scatola contiene 100 capsule (in confezioni blister da 10).

1 scatola contiene 300 capsule (in confezioni blister da 10).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

A.I.C. n. 041342015 - 250 mg capsule rigide, 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

A.I.C. n. 041342027 - 250 mg capsule rigide, 300 capsule in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO