

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile Arrow 500 mg Compresse rivestite con Film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Micofenolato Mofetile Arrow compresse sono compresse rivestite con film, di color lavanda, a forma di capsula, con 'RDY' impresso su un lato e '585' sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione orale di micofenolato deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni): la dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m² somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Micofenolato 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 questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta una riduzione temporanea della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisognerà tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la severità della reazione.

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

Utilizzo nel trapianto cardiaco:

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

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

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: micofenolato per via endovenosa deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico con l'inizio della terapia subito dopo il trapianto poiché può essere tollerato. La dose orale raccomandata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

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

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

Utilizzo in caso di compromissione renale:

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione cronica renale (velocità di filtrazione glomerulare $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori ad 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono essere monitorati accuratamente.

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

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

Utilizzo nei casi di grave compromissione epatica:

Non sono necessari adattamenti del dosaggio per i pazienti sottoposti a trapianto renale con grave malattia del parenchima epatico. Non sono

disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante episodi di rigetto:

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

Il rigetto di trapianto renale non determina modificazioni nella farmacocinetica dell'MPA; non è necessaria la riduzione del dosaggio o l'interruzione del micofenolato. Non ci sono motivi per l'aggiustamento del dosaggio di micofenolato 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 al Micofenolato (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto Micofenolato è controindicato nei pazienti con un'ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione di prodotti medicinali, compreso micofenolato, sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra essere correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, più che all'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 un elevato fattore di protezione.

I pazienti trattati con micofenolato 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, compreso micofenolato, presentano un rischio maggiore di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche vi sono la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti

immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici.

I pazienti trattati con micofenolato devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata allo stesso micofenolato, a farmaci concomitanti, ad infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti che assumono micofenolato devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana durante il primo mese di trattamento, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e poi una volta al mese per il primo anno. Se si sviluppa neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare il micofenolato.

In pazienti trattati con micofenolato in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati 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. Le modifiche al trattamento con micofenolato nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micofenolato le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale, coloro che la prescrivono, devono fare riferimento alle linee guida nazionali.

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

Micofenolato è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Perciò, teoricamente, deve essere evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato in concomitanza con l'azatioprina, in quanto la co-somministrazione non è stata studiata.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, deve essere usata prudenza nella somministrazione contemporanea di micofenolato con medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica, a causa della potenziale riduzione di efficacia del micofenolato.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Aciclovir: Quando il micofenolato mofetile è stato somministrato con l'aciclovir, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di aciclovir maggiori rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico dell'MPA) sono state minime (MPAG aumentato dell'8%) e non sono state considerate clinicamente significative. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che le concentrazioni di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir, o i suoi profarmaci, ad esempio il valaciclovir, competano per la secrezione tubulare e possono verificarsi ulteriori aumenti nelle concentrazioni di entrambe le sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (IPP): è stata osservata una ridotta esposizione ad acido micofenolico (MPA) quando antiacidi, quali idrossido di magnesio ed alluminio, e IPP inclusi lansoprazolo e pantoprazolo, sono stati somministrati insieme a micofenolato mofetile. Confrontando le percentuali di rigetto o le percentuali di perdita del trapianto tra i pazienti in trattamento con micofenolato mofetile che assumono IPP e quelli che non ne assumono, non sono state osservate differenze significative. Questi 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 alluminio è notevolmente inferiore rispetto a quando è stato somministrato in concomitanza con IPP.

Colestiramina: a seguito della somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con 4 g di colestiramina 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 a causa della possibile riduzione dell'efficacia del micofenolato.

Medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica: deve essere usata prudenza con i medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica a causa della loro potenzialità di ridurre l'efficacia del micofenolato.

Ciclosporina A: la farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con ciclosporina, ci si deve aspettare un aumento dell'AUC dell'MPA di circa il 30%.

Ganciclovir: sulla base dei risultati di uno studio con somministrazione di una singola dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di micofenolato (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi 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. In pazienti con compromissione renale in cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere accuratamente monitorati.

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

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

Sirolimus: in pazienti con trapianto renale la somministrazione concomitante di micofenolato e CsA ha portato ad esposizioni ridotte dell'MPA del 30-50% rispetto ai pazienti che assumono l'associazione di sirolimus e dosi simili di micofenolato (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer: quando micofenolato è stato somministrato in concomitanza con sevelamer è stata osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare micofenolato almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer per minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a micofenolato con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

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

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani, non è stata osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina e metronidazolo separatamente. Tuttavia, l'associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito ad una singola dose di micofenolato.

Ciprofloxacina e amoxicillina più acido clavulanico: riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava entro 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, normalmente non sono necessarie modificazioni della dose di micofenolato in assenza di segni

clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Tacrolimus: nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con micofenolato e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di micofenolato, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata approssimativamente del 20% quando sono state somministrate dosi multiple di micofenolato (1,5 g due volte al giorno) a pazienti trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da micofenolato (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta l'AUC plasmatica dell'MPAG di 3 volte. Pertanto, anche altre sostanze note per subire secrezione tubulare renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

Si è visto che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se questa sostanza sia escreta anche nel latte umano. Poiché il micofenolato mofetile può causare gravi reazioni avverse nei lattanti, micofenolato è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse evidenziate negli studi clinici: le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di micofenolato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è una frequenza maggiore di certi tipi di infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie:

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione, che comprende il micofenolato, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi ed 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 (2g o 3 g al giorno) in associazione con altri immunosoppressori in studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Carcinomi della pelle non-melanoma si sono manifestati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificati nell'1,1% dei pazienti. I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato differenze inaspettate nell'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni opportunistiche:

Tutti i pazienti trapiantati hanno un rischio aumentato di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con micofenolato (2g o 3 g al giorno) con altri immunosoppressori in studi clinici controllati in pazienti con 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 citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%.

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

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m² due volte al giorno, il tipo e la frequenza di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

I pazienti anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono micofenolato come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, possono essere a maggior rischio di sviluppare alcune infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Altre reazioni avverse:

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

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

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono elencati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi		Reazioni avverse al farmaco
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidiasi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)	Molto comune	-

	Comune	Tumore cutaneo, neoplasia benigna della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	-
	Comune	Acidosi, iperkaliemia, ipokaliemia, 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, sindrome miastenica, vertigini, cefalea, parestesia, disgeusia
Patologie cardiache	Molto comune	-
	Comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	-
	Common	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	Molto comune	-

epatobiliari		
	Comune	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	-
	Common	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	Alterazione della funzionalità 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 al giorno), 289 (3 g di micofenolato al giorno) e 277 (2 g e.v./3 g orali di micofenolato al giorno) pazienti.

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse che si sono verificate nell'esperienza post-marketing:

La tipologia delle reazioni avverse riportate successivamente alla commercializzazione di micofenolato sono simili a quelle rilevate negli studi clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse addizionali riportate successivamente alla commercializzazione sono riportate di seguito con le frequenze indicate tra parentesi se note.

Gastrointestinali:

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

Disordini correlati all'immunosoppressione:

Gravi infezioni pericolose per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi ed infezione da micobatteri atipici. Casi di nefropatia associata a virus BK, così come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato.

Sono state riportate agranulocitosi (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono micofenolato (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di anemia aplastica e depressione del midollo osseo nei pazienti trattati con micofenolato, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

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

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati osservati in pazienti trattati con micofenolato. Queste alterazioni non sono associate ad una disfunzione della funzionalità dei neutrofili. Queste alterazioni negli esami ematologici possono suggerire una 'deviazione a sinistra' ('left shift') nella maturazione dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato.

Ipersensibilità:

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

Patologie congenite:

Vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche:

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

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali

sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

È previsto che un sovradosaggio di micofenolato mofetile possa risultare in un'eccessiva soppressione del sistema immunitario e in un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di micofenolato o ridurre le dosi (vedere paragrafo 4.4).

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA). L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi, e pertanto 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

In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva di micofenolato è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. Il cibo non ha mostrato avere alcun effetto sul grado di assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato a dosi di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere misurato sistematicamente nel plasma dopo somministrazione orale. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

Come conseguenza del ricircolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo la dose. Una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40% è associata alla co-somministrazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno), indicando l'importanza significativa del circolo enteroepatico.

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

Una quantità minima di sostanza viene escreta con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero completo 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 rimossi attraverso l'emodialisi. Tuttavia, per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (>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 a 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 osservata nei pazienti con grave compromissione renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare < 25 ml/min/1,73 m²) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie osservate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale meno gravi. Tuttavia, dopo una singola dose l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale meno grave o ai volontari sani, in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non è stata studiata la somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica grave.

Ripresa ritardata della funzione renale:

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_(0-12h) media dell'MPA era paragonabile a quella osservata nei pazienti in cui le funzioni dell'organo renale trapiantato si instaurano senza ritardo.

L'AUC_(0-12h) plasmatica media dell'MPAG era 2 -3 volte superiore rispetto ai pazienti in cui le funzioni dell'organo renale trapiantato si instaurano senza ritardo. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e della concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di micofenolato.

Compromissione epatica

Nei volontari con cirrosi alcolica, i processi epatici di glucuronazione dell'MPA non sono stati influenzati molto dall'alterazione del parenchima epatico. 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 la cirrosi biliare primaria, può mostrare un effetto differente.

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

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti con trapianto renale trattati con micofenolato 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 gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

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

Contraccettivi orali:

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di micofenolato (vedere anche paragrafo 4.5). Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o 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 sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici dell'ormone luteinizzante (LH), follicolo stimolante (FSH) e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali, il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose clinica raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3 - 2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose clinica raccomandata di 3 g/die.

Due saggi di genotossicità (il saggio *in vitro* sul linfoma nel topo e il test *in vivo* sui micronuclei midollari nel topo) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti possono essere messi in relazione all'attività farmacodinamica, in particolare all'inibizione

della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per la valutazione della mutazione genica non hanno mostrato attività genotossica.

A dosi orali fino a 20 mg/kg/die il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione clinica di 1,3 - 2 volte quella osservata con la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola (agnazia) e idrocefalia). A questa dose l'esposizione sistemica era approssimativamente 0,5 volte l'esposizione clinica con la dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e approssimativamente 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non è stato evidenziato alcun effetto sulla fertilità e sui parametri riproduttivi nelle madri o nella generazione successiva.

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli, l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nei ratti alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola (agnazia) e idrocefalia) e nei conigli alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. A questi livelli l'esposizione sistemica è approssimativamente 0,5 volte o meno l'esposizione clinica utilizzando la dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e approssimativamente 0,3 volte l'esposizione clinica con la dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Fare riferimento al paragrafo 4.6.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nel ratto, nel topo, nel cane e nella scimmia, i sistemi ematopoietico e linfoide sono stati gli organi principalmente colpiti. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori all'esposizione clinica alla dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti gastrointestinali a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori all'esposizione clinica alle dosi raccomandate. Nella scimmia a dosi più alte (livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto all'esposizione clinica) si sono inoltre osservati effetti gastrointestinali e renali consistenti nella disidratazione. Il profilo di tossicità non clinica del micofenolato mofetile sembra essere compatibile con gli effetti collaterali osservati negli studi clinici sull'uomo, che attualmente forniscono dati di sicurezza più rilevanti per la popolazione dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Povidone (K-90)

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Opadry Porpora 20B50184

Acqua purificata

Opadry Porpora 20B50184 contiene:

Ipromellosa 3cP, idrossipropilcellulosa, titanio diossido (E171), macrogol/PEG 400, ipromellosa 50cP, indigo carmine lacca alluminio (E132) e ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC-PVdC/Alluminio.

Le confezioni contengono 50, 100 o 150 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Il prodotto 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

Arrow ApS

Sankt Peders Stræde 2, 1

4000 Roskilde

Danimarca

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

040182014 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50
COMPRESSE IN BLISTER PVC-PVDC/AL

040182026 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100
COMPRESSE IN BLISTER PVC-PVDC/AL

040182038 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150
COMPRESSE IN BLISTER PVC-PVDC/AL

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013

Agenzia Italiana del Farmaco