

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile Alkem Pharma 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film biconvesse, ovali, color lavanda, con impresso "265" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Uso nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile orale deve iniziare entro le 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 Mofetile Alkem Pharma 500 mg compresse deve essere prescritto solo a pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m², ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questa fascia d'età (vedere paragrafo 4.8) rispetto agli adulti, può essere necessaria temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la severità della reazione.

Bambini (<2 anni): sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore

a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questa fascia d'età.

Uso nel trapianto cardiaco:

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

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

Uso nel trapianto epatico:

Adulti: il micofenolato mofetile e.v. deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di micofenolato mofetile orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale raccomandata per i pazienti con 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): la dose raccomandata di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e di 1,5 g 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico è appropriata negli anziani.

Uso in caso di compromissione renale: nei pazienti con trapianto renale con grave compromissione cronica renale (velocità di filtrazione glomerulare $< 25 \text{ ml/min}^1/1,73 \text{ m}^2$), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica grave.

Uso nei casi di grave compromissione epatica: non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con trapianto renale con grave malattia del parenchima epatico. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante episodi di rigetto: l'MPA (acido micofenolico) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni del dosaggio o interruzioni della terapia con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma. Non vi è evidenza per la modifica del dosaggio di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma 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 mofetile o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 4.8). Pertanto Micofenolato Mofetile Alkem Pharma è controindicato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Micofenolato Mofetile Alkem Pharma è controindicato in 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 in cui sia compreso Micofenolato Mofetile Alkem Pharma sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, più che all'uso di uno specifico prodotto. Come precauzione generale per ridurre al minimo 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 alto fattore di protezione.

I pazienti trattati con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma devono essere informati circa la necessità di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi non prevedibili, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso Micofenolato Mofetile Alkem Pharma, sono a maggior rischio 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.

Deve essere presa in considerazione una riduzione dell'immunosoppressione totale nei pazienti che sviluppino la PML. Tuttavia, nei pazienti trapiantati una ridotta immunosoppressione può mettere a rischio il trapianto.

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

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui il micofenolato mofetile ha indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con la cessazione della terapia con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma. Le modifiche al trattamento con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione al fine di ridurre al minimo il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma 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. I medici prescrittori devono fare riferimento alle linee guida nazionali per la vaccinazione antiinfluenzale.

Poiché il micofenolato mofetile è stato associato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi a carico del sistema digerente, inclusi casi rari di ulcerazione del tratto gastrointestinale, emorragia e perforazione, Micofenolato Mofetile Alkem Pharma deve essere somministrato con cautela nei pazienti con malattia grave del sistema digerente in atto.

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

L'uso di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma durante la gravidanza è associato ad un aumentato rischio di malformazioni congenite. Non si deve iniziare la terapia con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma prima di aver effettuato un test di gravidanza, che deve risultare negativo (vedere paragrafo 4.6).

Si raccomanda di non somministrare Micofenolato Mofetile Alkem Pharma insieme all'azatioprina, in quanto non è stata studiata la somministrazione concomitante di tali farmaci.

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

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

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Aciclovir: quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica dell'MPAG (il glucuronide fenolico dell'MPA) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8 %) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG sia quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

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

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

Medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica: dev'essere usata prudenza con i medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non influenza la farmacocinetica della ciclosporina A (CsA).

Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con ciclosporina, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa.

Ganciclovir: sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose

raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due farmaci (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione dell'MPA e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma. In pazienti con compromissione renale in cui vengono somministrati contemporaneamente Micofenolato Mofetile Alkem Pharma e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, deve essere osservata la posologia raccomandata per ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

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

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

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

Sevelamer: quando si è somministrato micofenolato mofetile in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell'AUC 0-12 dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ossia il rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare Micofenolato Mofetile Alkem Pharma almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer al fine di ridurre al minimo l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a micofenolato mofetile 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 si è osservata alcuna interazione significativa quando il micofenolato mofetile 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 alla somministrazione di una singola dose di micofenolato mofetile.

Ciprofloxacina e amoxicillina più acido clavulanico: riduzioni del 50% circa delle concentrazioni minime pre-dose dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma 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 mofetile e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20 % quando sono state somministrate dosi multiple di micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) a pazienti trattati con tacrolimus. Tuttavia, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata dal micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, soggette a secrezione attraverso i tubuli renali, 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 può essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

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

L'uso di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. Micofenolato Mofetile Alkem Pharma deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il potenziale benefico è superiore al rischio potenziale per il feto. I dati relativi all'uso di micofenolato mofetile in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei figli di pazienti esposte al micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza sono state riportate malformazioni congenite, incluse malformazioni dell'orecchio, ossia orecchio esterno/medio formato in modo anormale o assente. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo in pazienti esposte al micofenolato mofetile. 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 dei ratti che allattano. Non è noto se ciò avvenga anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può provocare gravi reazioni avverse nei lattanti, Micofenolato Mofetile Alkem Pharma è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di micofenolato mofetile in associazione con ciclosporina e i corticosteroidi comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e

vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne:

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende Micofenolato Mofetile Alkem Pharma sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6 % dei pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile (alla dose giornaliera di 2 o 3 g) in associazione con altri immunosoppressori nell'ambito di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie maligne si sono verificati nell'1,1 % dei pazienti. I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale e cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativamente all'incidenza di neoplasie maligne 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 è risultato aumentato con il carico immunosoppressivo totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più comuni in pazienti trattati con micofenolato mofetile (2 o 3 g al giorno) in associazione con altri immunosoppressori nell'ambito di 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 CMV e l'Herpes simplex. La percentuale di pazienti con viremia/sindrome da CMV è stata del 13,5 %.

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

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/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 mofetile 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) possono essere generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono Micofenolato Mofetile Alkem Pharma come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, possono essere a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Altre reazioni avverse:

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

Reazioni avverse probabilmente o possibilmente correlate all'assunzione di micofenolato mofetile

riportate nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in studi clinici nel trapianto renale, cardiaco ed epatico quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono raggruppati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 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, infezioni, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	-
	Comune	Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	-
	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	-
	Comune	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazioni del pensiero, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	-
	Comune	Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, 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	Effusioni pleuriche, dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea
	Comune	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileo, colite, ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, costipazione, dispepsia, flatulenza, eruttazioni

Patologie epatobiliari	Molto comune	-
	Comune	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	-
	Comune	Ipertrofia cutanea, eruzione cutanea, acne, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	-
	Comune	Artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune	-
	Comune	Compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	-
	Comune	Edema, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia
Esami diagnostici	Molto comune	-
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattico deidrogenasi nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso

Nota: in 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 che si sono verificate nell'esperienza post-marketing:

La tipologia delle reazioni avverse riportate successivamente alla commercializzazione di micofenolato mofetile sono simili a quelle rilevate durante gli studi controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Ulteriori reazioni avverse riportate successivamente alla commercializzazione sono descritte di seguito con le frequenze indicate tra parentesi se note.

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

Patologie correlate all'immunosoppressione: infezioni gravi che mettono a rischio la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Casi di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, compreso il micofenolato mofetile.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia

acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Queste alterazioni non sono associate ad un'alterata funzionalità dei neutrofili. Queste alterazioni possono essere suggestive di un fenomeno di "spostamento a sinistra" nella maturazione dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con Micofenolato Mofetile Alkem Pharma.

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

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.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della predisposizione alle infezioni e alla soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma o ridurne la posologia (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che l'emodialisi non rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo la ricircolazione enteroepatica del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'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 un 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 del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento (AUC dell'MPA) del micofenolato mofetile, somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA è diminuita del 40% in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non è misurabile a livello sistemico nel plasma dopo somministrazione orale. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

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

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

Una quantità trascurabile viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93 % della dose somministrata recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa l'87%) della dose somministrata viene escreta nell'urina come MPAG.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non vengono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (maggiori di 100 µg/ml) sono eliminate piccole quantità di MPAG.

Nel primo periodo post-trapianto (meno di 40 giorni dopo il trapianto) i pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico avevano l'AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30 % e la C_{max} inferiore di circa il 40 % rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

Compromissione renale:

In uno studio a dose singola (6 soggetti/gruppo) l'AUC media plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave compromissione cronica renale (velocità di filtrazione glomerulare < $25\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^{-2}$) è stata del 28 - 75 % superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale di grado inferiore. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose singola, l'AUC media dell'MPAG è stata superiore di 3-6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con lieve compromissione renale o ai volontari sani, il che è compatibile con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con grave compromissione cronica renale. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da grave compromissione cronica renale.

Ritardata ripresa di funzionalità del trapianto renale:

Nei pazienti post-trapiantati con ritardata ripresa della funzionalità del trapianto renale, l'AUC(0-12h) media dell'MPA è risultata paragonabile a quella registrata nei pazienti post-trapiantati senza ritardata ripresa della funzionalità del trapianto. L'AUC(0-12h) plasmatica media dell'MPAG è stata di 2-3 volte superiore rispetto ai pazienti post-trapiantati senza ritardata ripresa della funzionalità renale. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con ritardata ripresa di funzionalità del trapianto renale. Non sembra essere

necessario alcun aggiustamento della dose di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma.

Compromissione epatica:

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come ad esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente.

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

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatriche con trapianto renale trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti con trapianto renale trattati con micofenolato mofetile ad una dose di 1 g due volte al giorno nel primo e nel tardo periodo post-trapianto. I valori di AUC dell'MPA nelle diverse fasce d'età sono risultati simili nel primo e nel tardo periodo post-trapianto.

Pazienti anziani (>65 anni):

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

Contraccettivi orali:

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5). Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (a cui non venivano somministrati altri immunosoppressori) per 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato alcuna influenza clinicamente rilevante del micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In modelli sperimentali il micofenolato mofetile non è risultato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali ha comportato 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* del micronucleo nel midollo osseo nel topo) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti possono essere messi in relazione al meccanismo d'azione farmacodinamico, ossia all'inibizione della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per l'individuazione delle mutazioni geniche non hanno mostrato attività genotossica.

In 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 quella osservata

nella clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti con trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3-2 volte quella osservata nella clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti con trapianto cardiaco. In uno studio sulla fertilità femminile e sulla riproduzione condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die hanno causato malformazioni (compresi anoftalmia, agnatia e idrocefalo) nella prole della prima generazione in assenza di tossicità materna. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata nella clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti con trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata nella clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti con trapianto cardiaco. Non si è evidenziato alcun effetto sulla fertilità o sui parametri riproduttivi nelle madri o nella generazione successiva.

In studi di teratologia nei ratti e nei conigli si sono riscontrati riassorbimenti e malformazioni fetali nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, agnatia e idrocefalo) e nel coniglio 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 materna. Queste dosi hanno comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata nella clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti con trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata nella clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti con trapianto cardiaco.

Fare riferimento al paragrafo 4.6.

In studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, i principali organi colpiti sono risultati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati nella clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti gastrointestinali per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati nella clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alla dose più elevata (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti gastrointestinali e renali compatibili con la disidratazione. Il profilo di tossicità non-clinica del micofenolato mofetile sembra essere compatibile con gli eventi avversi osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di sicurezza di maggiore rilevanza per la popolazione dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Cellulosa microcristallina

Povidone (K-90)

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Idrossipropilmetilcellulosa

Titanio diossido (E171)

Polietilenglicole 400

Polietilenglicole 6000

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero

Ossido di ferro giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio e film di PVC ricoperto di PVDC in confezioni da 50 o 150 compresse in astuccio di cartone.

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 rivestite con film da 500 mg di Micofenolato Mofetile Alkem Pharma 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

ALKEM PHARMA GmbH

Pfingstweidstr. 3,
60316 Frankfurt am Main
Germania

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

“500 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister	A.I.C. 040395016
“500 mg compresse rivestite con film” 150 compresse in blister	A.I.C. 040395028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2011

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco