

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato mofetile TecniGen500mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse di Micofenolato mofetile TecniGen sono compresse rivestite con film oblunghe di colore viola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile orale 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). Le compresse di micofenolato mofetile devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 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 temporaneamente richiesta una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi è necessario tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

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

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile orale 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 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 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 o più): la dose raccomandata è 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.

Uso in caso di compromissione renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica grave (filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono essere attentamente osservati.

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

Uso in caso di compromissione epatica grave: non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con 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'MPA (acido micofenolico) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca cambiamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con micofenolato mofetile. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di micofenolato mofetile a 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 (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, micofenolato mofetile è controindicato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Micofenolato mofetile è controindicato in donne che allattano al seno (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 d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva basata su una combinazione di farmaci, comprendente micofenolato mofetile, 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 essere correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, più che dall'uso di uno specifico medicinale. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e

ai raggi UV deve essere limitata dall'uso di indumenti protettivi e di creme solari con un elevato fattore di protezione.

I pazienti che ricevono micofenolato mofetile devono essere istruiti circa la necessità di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi improvvisi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali la riattivazione del virus dell'epatite B o del virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un 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.

Sono stati riportati casi di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori.

In alcuni di questi casi, il passaggio da micofenolato mofetile a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con micofenolato mofetile che sviluppino infezioni ricorrenti si devono misurare le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante, deve essere considerata una adeguata azione clinica tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico esercita sui linfociti B e T.

Sono stati pubblicati casi di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Sono stati anche riportati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di svolgere analisi nei pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

I pazienti che ricevono micofenolato mofetile devono essere monitorati per la neutropenia, che può essere correlata al micofenolato mofetile stesso, a medicinali concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti che assumono micofenolato mofetile 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 terminare il trattamento con micofenolato mofetile.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci 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 l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. Le modifiche del trattamento con micofenolato mofetile nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

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

Poiché micofenolato mofetile è stato associato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi del sistema digerente, inclusi casi non frequenti di ulcerazione del tratto gastrointestinale, emorragia e perforazione,

micofenolato mofetile deve essere somministrato con cautela nei pazienti con malattia grave in fase attiva del sistema digestivo.

Micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Perciò teoricamente 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 deve esserne evitato.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile insieme all'azatioprina, in quanto la somministrazione concomitante non è stata studiata.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile può risultare ridotta.

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

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs): una riduzione dell'esposizione all'acido micofenolico (MPA) è stata osservata quando gli antiacidi come il magnesio e l'idrossido di alluminio, e gli inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo, erano somministrati con micofenolato mofetile. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto e di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano micofenolato mofetile e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano micofenolato mofetile ma non inibitori della pompa protonica.

Questi dati supportano l'estrapolazione di questi risultati a tutti gli antiacidi, in quanto la riduzione dell'esposizione, quando micofenolato mofetile era co-somministrato con idrossido di magnesio ed alluminio è notevolmente inferiore rispetto a quando micofenolato mofetile era co-somministrato con PPIs (inibitori della pompa protonica).

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

Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica: deve essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile può essere ridotta.

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 ganciclovire.v., e degli effetti noti della compromissione renale sulla farmacocinetica di micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la co-somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare renale) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di micofenolato mofetile. In pazienti con compromissione renale a cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali: la farmacocinetica e la farmacodinamica dei contraccettivi orali non sono state influenzate dalla co-somministrazione 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 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 determinato una riduzione dell'esposizione all'MPA del 30-50% rispetto a pazienti che assumono la combinazione di sirolimus e dosi simili di Micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

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

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

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato 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 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. Questo 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, non sono normalmente necessarie modifiche della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

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

Altre interazioni: la co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nelle scimmie triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, per cui è nota la 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: vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria compromessa. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino può essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

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

L'uso di micofenolato mofetile non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. Micofenolato mofetile deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto. I dati provenienti dall'uso di micofenolato mofetile in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposte a micofenolato mofetile 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 mofetile. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti 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

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende micofenolato mofetile 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 2g o 3 g) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanomi si sono verificati 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 alcuna differenza inaspettata relativamente all'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 mofetile (alla dose di 2 g o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da 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 pediatrici 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 delle 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 soggetti generalmente a un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono micofenolato mofetile come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, possono avere un rischio maggiore 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, segnalate in almeno un paziente su 10 e tra almeno 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10, trattati con micofenolato mofetile in studi clinici controllati con 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 in pazienti trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici nel trapianto renale, cardiaco ed epatico quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono raggruppati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥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 stimata 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 |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | Molto comune | --- |
| | Non comune | Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Leucopenia, trombocitopenia, anemia |
| | Comune | Pancitopenia, leucocitosi |
| Disturbi del metabolismo e della | Molto comune | --- |

| | | |
|--|--------------|--|
| nutrizione | Comune | Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia |
| Disturbi psichiatrici | Molto comune | --- |
| | Comune | Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazione 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 | Antralgia |
| Patologie renali e urinarie | Molto comune | --- |
| | Comune | Compromissione 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 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 clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse addizionali sono riportate di seguito con le frequenze indicate tra parentesi, se note.

Apparato gastroenterico: 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: infezioni gravi rischiose per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'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 mofetile. 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 mofetile (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi isolati di anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcuni dei quali sono risultati fatali.

E' stata riportata ipo-gammaglobulinemia in pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione ad altri immunosoppressori.

Patologie del sistema emolinfopoietico: Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4).

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Queste alterazioni non sono comunque associate ad una funzione compromessa dei neutrofili. Queste alterazioni possono suggerire un fenomeno di "leftshift" nella maturazione dei neutrofili in esami ematologici, 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, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Patologie congenite: vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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 può portare ad una eccessiva soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di micofenolato mofetile o ridurre la posologia (vedere paragrafo 4.4).

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. 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 riutilizzo delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con compromissione renale cronica grave (filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²) era del 28-75 % superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3-6 volte nei soggetti con compromissione renale grave rispetto ai soggetti con compromissione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica

grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica grave.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui il rene trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC (0-12h) media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG(AUC0-12) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di micofenolato mofetile.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato dimolto 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 condanno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

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 mofetile ad una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Pazienti anziani (65 anni o più)

Il comportamento farmacocinetico di 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 co-somministrazione di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinil estradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di 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

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

Due saggi di genotossicità (il saggio in vitro sul linfoma nel topo e il test in vivo sui micronuclei midollari nel topo) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti possono essere messi in relazione all'attività farmacodinamica, in particolare all'inibizione della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per la valutazione della mutazione genica non hanno mostrato attività genotossica.

Con dosi orali fino a $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3-2 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{die}^{-1}$ (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. L'esposizione sistemica a questi livelli è approssimativamente equivalente a circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

Fare riferimento al paragrafo 4.6.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione sistemici equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) sono inoltre stati osservati effetti gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità preclinico 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 di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosamicrocristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 3 cP
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ipromellosa 50 cP
Indigocarmine lacca di alluminio (E132)
Ferro ossido rosso (E172)
(Opadry Y-5R-10272-A-Lavander)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MicofenolatomofetileTecnigen500 mg è fornito in confezioni da 50 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato di avere effetti teratogeno nel ratto e nel coniglio, le compresse rivestite con film di Micofenolato mofetileTecnigen non devono essere frantumate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato mofetile TecniGen 250mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse di Micofenolato mofetile TecniGen sono compresse rivestite con film oblunghe di colore viola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile orale 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). Le compresse di micofenolato mofetile devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m². A pazienti con una superficie corporea compresa tra 1,25 m² e 1,5 m² le compresse di micofenolato mofetile possono essere prescritte ad una dose di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera di 1,5 g). A pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m² le compresse di micofenolato mofetile possono essere prescritte 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 temporaneamente richiesta una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi è necessario tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

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

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti: la somministrazione di micofenolato mofetile orale 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 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 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 o più): la dose raccomandata è 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.

Uso in caso di compromissione renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica grave (filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono essere attentamente osservati.

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

Uso in caso di compromissione epatica grave: non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con 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'MPA (acido micofenolico) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca cambiamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con micofenolato mofetile. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di micofenolato mofetile a 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 (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, micofenolato mofetile è controindicato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile o all'acido micofenolico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Micofenolato mofetile è controindicato in donne che allattano al seno (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 d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva basata su una combinazione di farmaci, comprendente micofenolato mofetile, 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 essere

correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, più che dall'uso di uno specifico medicinale. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata dall'uso di indumenti protettivi e di creme solari con un elevato fattore di protezione.

I pazienti che ricevono micofenolato mofetile devono essere istruiti circa la necessità di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi improvvisi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali la riattivazione del virus dell'epatite B o del virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un 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.

Sono stati riportati casi di ipogamma globulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori.

In alcuni di questi casi, il passaggio da micofenolato mofetile a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con micofenolato mofetile che sviluppino infezioni ricorrenti si devono misurare le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante, deve essere considerata una adeguata azione clinica tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico esercita sui linfociti B e T.

Sono stati pubblicati casi di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Sono stati anche riportati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di svolgere analisi nei pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

I pazienti che ricevono micofenolato mofetile devono essere monitorati per la neutropenia, che può essere correlata al micofenolato mofetile stesso, a medicinali concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti che assumono micofenolato mofetile 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 terminare il trattamento con micofenolato mofetile.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci 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 l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. Le modifiche del trattamento con micofenolato mofetile nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Perciò teoricamente 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 deve esserne evitato.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile insieme all'azatioprina, in quanto la somministrazione concomitante non è stata studiata.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile può risultare ridotta.

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

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs): una riduzione dell'esposizione all'acido micofenolico (MPA) è stata osservata quando gli antiacidi come il magnesio e l'idrossido di alluminio, e gli inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo, erano somministrati con micofenolato mofetile. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto e di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano micofenolato mofetile e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano micofenolato mofetile ma non inibitori della pompa protonica.

Questi dati supportano l'estrapolazione di questi risultati a tutti gli antiacidi, in quanto la riduzione dell'esposizione, quando micofenolato mofetile era co-somministrato con idrossido di magnesio ed alluminio è notevolmente inferiore rispetto a quando micofenolato mofetile era co-somministrato con PPIs (inibitori della pompa protonica).

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

Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica: deve essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile può essere ridotta.

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 ganciclovire.v., e degli effetti noti della compromissione renale sulla farmacocinetica di micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la co-somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare renale) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di micofenolato mofetile. In pazienti con compromissione renale a cui vengono somministrati contemporaneamente micofenolato mofetile e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali: la farmacocinetica e la farmacodinamica dei contraccettivi orali non sono state influenzate dalla co-somministrazione 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 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 determinato una riduzione dell'esposizione all'MPA del 30-50% rispetto a pazienti che assumono la combinazione di sirolimus e dosi simili di Micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

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

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

Norfloxacina e metronidazolo: in volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato 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 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. Questo 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, non sono normalmente necessarie modifiche della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

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

concentrazione di tacrolimus non sembrava essere alterata da micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni: la co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nelle scimmie triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, per cui è nota la 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: vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria compromessa. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino può essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

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

L'uso di micofenolato mofetile non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. Micofenolato mofetile deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto. I dati provenienti dall'uso di micofenolato mofetile in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposte a micofenolato mofetile 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 mofetile. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti 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

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende micofenolato mofetile 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 2g o 3 g) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanomi si sono verificati 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 alcuna differenza inaspettata relativamente all'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 mofetile (alla dose di 2 g o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g), cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida muco cutanea, la viremia/sindrome da 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 pediatrici 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 delle 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 soggetti generalmente a un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono micofenolato mofetile come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, possono avere un rischio maggiore 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, segnalate in almeno un paziente su 10 e tra almeno 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10, trattati con micofenolato mofetile in studi clinici controllati con 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 in pazienti trattati con micofenolato mofetile negli studi clinici nel trapianto renale, cardiaco ed epatico quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono raggruppati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥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 stimata 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 |

| | | |
|--|--------------|--|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | Molto comune | --- |
| | Non 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, iperlipemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia |
| Disturbi psichiatrici | Molto comune | --- |
| | Comune | Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazione 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 | Antralgia |
| Patologie renali e urinarie | Molto comune | --- |
| | Comune | Compromissione 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 a 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 clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse aggiuntive sono riportate di seguito con le frequenze indicate tra parentesi, se note.

Apparato gastroenterico: 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: infezioni gravi rischiose per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'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 mofetile. 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 mofetile (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi isolati di anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, alcuni dei quali sono risultati fatali.

E' stata riportata ipo-gammaglobulinemia in pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione ad altri immunosoppressori.

Patologie del sistema emolinfopoietico: Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4).

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con micofenolato mofetile. Queste alterazioni non sono comunque associate ad una funzione compromessa dei neutrofili. Queste alterazioni possono suggerire un fenomeno di "leftshift" nella maturazione dei neutrofili in esami ematologici, 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, inclusi edema angio neurotico 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, sono stati riportati casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali. C'è stato un caso di bronchi ectasie in adulti e bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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 può portare ad una eccessiva soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di micofenolato mofetile o ridurre la posologia (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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. 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 riutilizzo delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con compromissione renale cronica grave (filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale

meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3-6 volte nei soggetti con compromissione renale grave rispetto ai soggetti con compromissione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica grave.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui il rene trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC (0-12h) media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC₀₋₁₂) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di micofenolato mofetile.

Compromissione epatica

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

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 mofetile ad una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Pazienti anziani (65 anni o più)

Il comportamento farmacocinetico di 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 co-somministrazione 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 (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di 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

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

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

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

Con dosi orali fino a $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3-2 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di $4,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di $90 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{die}^{-1}$ (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. L'esposizione sistemica a questi livelli è approssimativamente equivalente a circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

Fare riferimento al paragrafo 4.6.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione sistemici equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) sono inoltre stati osservati effetti gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità preclinico 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 di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Povidone

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 3 cP

Idrossipropilcellulosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Ipromellosa 50 cP

Indigocarmin lacca di alluminio (E132)
Ferro ossido rosso (E172)
(Opadry Y-5R-10272-A-Lavander)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Micofenolato mofetile TecniGen 250 mg è fornito in confezioni da 100 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato di avere effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, le compresse rivestite con film di Micofenolato mofetile TecniGen non devono essere frantumate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO