

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myfenax 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Il corpo della capsula è color caramello opaco con stampato in nero, assialmente, "250".
La capsula di chiusura della capsula è azzurro opaco con stampato in nero, assialmente, "M".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti

La somministrazione 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).

Popolazione pediatrica 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 capsule devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m². Ai pazienti con una superficie corporea compresa tra 1,25 e 1,5 m² micofenolato mofetile capsule può essere prescritto ad una dose di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera di 1,5 g). Ai pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m² micofenolato mofetile capsule può essere prescritto ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica di < 2 anni

Sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti

La somministrazione 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).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico

Adulti

Micofenolato mofetile per via endovenosa deve essere somministrato per i primi 4 giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di Myfenax orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con trapianto renale con severa malattia del parenchima epatico. Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con severa malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo di micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con Myfenax. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di Myfenax conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati farmacocinetici durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Poiché è stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli, le capsule non devono essere aperte né rotte per evitare l'inalazione della polvere contenuta nelle capsule o il contatto diretto tra quest'ultima e la cute o le mucose. In tal caso lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

4.3 Controindicazioni

Myfenax non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità a micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.8).

Myfenax non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Nelle donne in età fertile il trattamento con Myfenax deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Myfenax non deve essere usato in gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per la prevenzione del rigetto di trapianto (vedere paragrafo 4.6).

Myfenax non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso Myfenax sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, 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 ultravioletti (UV) deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso Myfenax, 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 il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva PML associata a virus John Cunningham, 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. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile in associazione 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 dosare le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante, va valutata una azione

clinica appropriata tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico esercita sui linfociti B e T.

Sono state pubblicate segnalazioni di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato mofetile in associazione 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. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con Myfenax devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata a Myfenax stesso, a medicinali concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con Myfenax devono effettuare una conta ematica 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 Myfenax.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui 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 Myfenax. Le modifiche al trattamento con Myfenax nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriate supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con Myfenax di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

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

Apparato gastrointestinale

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

Myfenax è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato deidrogenasi (IMPDH). Deve pertanto esserne evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa, poiché il cambiamento di terapia può determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA (ad es. colestiramina, antibiotici) devono essere usati con cautela poiché possono comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di

micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5). Nel passaggio da una terapia di associazione ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile in associazione all'azatioprina, in quanto la somministrazione concomitante dei due medicinali non è stata esaminata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. Myfenax è pertanto controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e seguire le raccomandazioni fornite nel paragrafo 4.6 (ad es. metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con micofenolato. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associati all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfenax, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

Al fine di aiutare i pazienti a evitare l'esposizione del feto a micofenolato e di fornire importanti informazioni di sicurezza aggiuntive, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiale educativo agli operatori sanitari. Il materiale educativo ribadirà le avvertenze sulla teratogenicità di micofenolato, darà consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e sulla necessità di effettuare i test di gravidanza. Il medico dovrà fornire tutte le informazioni per il paziente relative al rischio teratogeno e ai metodi di prevenzione delle gravidanze alle donne in età fertile e, se pertinente, ai pazienti di sesso maschile.

Precauzioni aggiuntive

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

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) 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 micofenolato mofetile e aciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

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

Medicinali in grado di interferire con il ricircolo enteroepatico (ad es. colestiramina, ciclosporina A, antibiotici)

Deve essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con il ricircolo enteroepatico in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

Colestiramina

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

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata da micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con il ricircolo enteroepatico di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con micofenolato mofetile e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicosidi, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il

ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50 % circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di Myfenax in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o metronidazolo separatamente. Tuttavia, la 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.

Trimetoprim/sulfametossazolo

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

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La somministrazione concomitante di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra micofenolato mofetile in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La somministrazione concomitante di telmisartan e micofenolato mofetile ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi, (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi, isoforma 1A9 (UGT1A9). Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato mofetile orale e ganciclovir endovenoso, e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e di ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) 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 ai quali vengono somministrati contemporaneamente Myfenax e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche 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 Myfenax al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato micofenolato mofetile in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell'AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (cioè rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare Myfenax 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.

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, mattina e sera) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfenax, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

Myfenax è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

All'inizio del trattamento le donne in età fertile devono essere informate dell'aumento del rischio di interruzioni di gravidanza e malformazioni congenite, nonché in materia di pianificazione e prevenzione di gravidanze.

Prima di iniziare il trattamento con Myfenax, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/mL, e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione a micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8 - 10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8-10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccettione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo, e determina un aumento del rischio di aborti spontanei e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 45-49% delle donne in gravidanza esposte a micofenolato mofetile, rispetto a un tasso del 12-33% nelle pazienti sottoposte a trapianto di organi solidi trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile.
- In base a quanto segnalato nella letteratura medica, sono emerse malformazioni nel 23-27% dei nati vivi da madri esposte a micofenolato mofetile durante la gravidanza (rispetto al 2-3% dei nati vivi nella popolazione complessiva e al 4-5% circa dei nati vivi da donne sottoposte a trapianto di organi solidi trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti:

- anomalie dell'orecchio (ad es. orecchio esterno malformato o assente), atresia del canale uditivo esterno (orecchio medio);
- malformazioni del viso come cheiloschisi, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- anomalie dell'occhio (ad es. coloboma);
- cardiopatie congenite, quali difetti del setto atriale e ventricolare;
- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo-esofagee (ad es. atresia esofagea);
- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare gravi reazioni avverse nei lattanti, Myfenax è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna a micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo solo entro margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e 1,3-2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnasia e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

Micofenolato mofetile altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché micofenolato mofetile può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiri, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di micofenolato mofetile in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di alcune infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni			
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune	Comune
Cancro della cute	Comune	Non comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune	Molto comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune	Non comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Acidosi	Comune	Comune	Molto comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune	Molto comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune	Molto comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune	Comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici			
Stato confusionale	Comune	Molto comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune
Parestesia	Comune	Molto comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune	Molto comune
Tremore	Comune	Molto comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari			
Iperensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Stipsi	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune	Comune
Flatulenza	Comune	Molto comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione della bocca	Comune	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune	Non comune
Stomatite	Comune	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune	Molto comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Eruzione cutanea	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

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). 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

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%.

Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere della bocca, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da

emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a micofenolato mofetile ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

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

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposti a micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, anche a livello periferico e a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

La sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine è stata descritta dall'esperienza post-marketing come un effetto paradossale proinfiammatorio associato al micofenolato mofetile e all'acido micofenolico, caratterizzata da febbre, artralgia, artrite, dolore muscolare e marcatori infiammatori elevati. I casi clinici della letteratura medica hanno mostrato rapido miglioramento a seguito della sospensione del medicinale.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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 di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Anziani

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

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 riportato nell'[Allegato V](#).

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 un eccesso di 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 Myfenax o ridurre la posologia (vedere paragrafo 4.4).

È molto improbabile 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: L04A A06

Meccanismo d'azione

Micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA). L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA determina il passaggio delle attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, 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 di micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto a micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento di micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia le C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo. Micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Come conseguenza del ricircolo 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 ricircolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

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

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo*, l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso il ricircolo enteroepatico. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG).

L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati di micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

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

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, 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. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9). L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco 1 (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene l'MPA e i suoi metaboliti possono interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance rispettivamente di 10,6 L/h e 8,27 L/h e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore), con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando micofenolato mofetile è somministrato in concomitanza alla ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare

< 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale meno grave. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è coerente 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 severa. Non ci sono dati disponibili riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica severa.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si può 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 Myfenax.

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 questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale (di età compresa tra 2 e 18 anni) 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.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodene (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non hanno mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di ormone luteinizzante (LH), e ormone follicolostimolante (FSH) e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere 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 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 indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione 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) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità di micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido in forma pregelatinizzata (mais)
Povidone K-30
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Capsula di chiusura

Indigo carmine (E132)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Corpo

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Inchiostro nero contenente: lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico e potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti di alluminio-PVC/PVdC.

Confezioni da 100, 300 o 100 x 1 capsule e confezioni multiple contenenti 300 (3 confezioni da 100) capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/07/438/001 (100 capsule)
EU/1/07/438/002 (300 capsule)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 capsule)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) capsule)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2008
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myfenax 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film ovale color viola chiaro, con impresso "M500" su un lato e piana sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti

La somministrazione 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).

Popolazione pediatrica 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 devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m², ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggiore frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica di < 2 anni

Sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti

La somministrazione 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).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico

Adulti

Micofenolato mofetile per via endovenosa deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di Myfenax orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica severa

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con trapianto renale con severa malattia del parenchima epatico. Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con severa malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo di micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con Myfenax. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di Myfenax conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati farmacocinetici durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Poiché è stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli, le compresse non devono essere rotte.

4.3 Controindicazioni

Myfenax non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità a micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.8).

Myfenax non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Nelle donne in età fertile il trattamento con Myfenax deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Myfenax non deve essere usato in gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per la prevenzione del rigetto di trapianto (vedere paragrafo 4.6).

Myfenax non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neoplasie

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

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso Myfenax, 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 il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva PML associata a virus John Cunningham, 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. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto micofenolato mofetile in associazione 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 sviluppano infezioni ricorrenti si devono dosare le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante, va valutata una azione

clinica appropriata tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico esercita sui linfociti B e T.

Sono state pubblicate segnalazioni di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato mofetile in associazione 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. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con Myfenax devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata a Myfenax stesso, a medicinali concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con Myfenax devono effettuare una conta ematica 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 Myfenax.

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui 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 Myfenax. Le modifiche al trattamento con Myfenax nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriate supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con Myfenax di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

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

Apparato gastrointestinale

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

Myfenax è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato deidrogenasi (IMPDH). Deve pertanto esserne evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa, poichè il cambiamento di terapia può determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA (ad es. colestiramina, antibiotici) devono essere usati con cautela poichè possono comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di

micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5). Nel passaggio da una terapia di associazione ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare micofenolato mofetile in associazione all'azatioprina, in quanto la somministrazione concomitante dei due medicinali non è stata esaminata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. Myfenax è pertanto controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e seguire le raccomandazioni fornite nel paragrafo 4.6 (ad es. metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con micofenolato. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associati all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfenax, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

Al fine di aiutare i pazienti a evitare l'esposizione del feto a micofenolato e di fornire importanti informazioni di sicurezza aggiuntive, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiale educativo agli operatori sanitari. Il materiale educativo ribadirà le avvertenze sulla teratogenicità di micofenolato, darà consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e sulla necessità di effettuare i test di gravidanza. Il medico dovrà fornire tutte le informazioni per il paziente relative al rischio teratogeno e ai metodi di prevenzione delle gravidanze alle donne in età fertile e, se pertinente, ai pazienti di sesso maschile.

Precauzioni aggiuntive

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

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) 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 micofenolato mofetile e aciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

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

Medicinali in grado di interferire con il ricircolo enteroepatico (ad es. colestiramina, ciclosporina A, antibiotici)

Deve essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con il ricircolo enteroepatico in quanto l'efficacia di micofenolato mofetile potrebbe venire diminuita.

Colestiramina

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

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata da micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con il ricircolo enteroepatico di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con micofenolato mofetile e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con il ricircolo enteroepatico di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicosidi, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50 % circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia antibiotica e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di Myfenax in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o metronidazolo separatamente. Tuttavia, la 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.

Trimetoprim/sulfametossazolo

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

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La somministrazione concomitante di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra micofenolato mofetile in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La somministrazione concomitante di telmisartan e micofenolato mofetile ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi, (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi, isoforma 1A9 (UGT1A9). Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato mofetile orale e ganciclovir endovenoso, e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e di ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) 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 ai quali vengono somministrati contemporaneamente Myfenax e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad es. valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche 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 Myfenax al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato micofenolato mofetile in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell'AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (cioè rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare Myfenax 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.

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, mattina e sera) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfenax, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

Myfenax è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

All'inizio del trattamento le donne in età fertile devono essere informate dell'aumento del rischio di interruzioni di gravidanza e malformazioni congenite, nonché in materia di pianificazione e

prevenzione di gravidanze.

Prima di iniziare il trattamento con Myfenax, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/mL, e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione a micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8 - 10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8 -10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo, e determina un aumento del rischio di aborti spontanei e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 45-49% delle donne in gravidanza esposte a micofenolato mofetile, rispetto a un tasso del 12-33% nelle pazienti sottoposte a trapianto di organi solidi trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile.
- In base a quanto segnalato nella letteratura medica, sono emerse malformazioni nel 23-27% dei nati vivi da madri esposte a micofenolato mofetile durante la gravidanza (rispetto al 2-3% dei nati vivi nella popolazione complessiva e al 4-5% circa dei nati vivi da donne sottoposte a trapianto di organi solidi trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti:

- anomalie dell'orecchio (ad es. orecchio esterno malformato o assente), atresia del canale uditivo esterno (orecchio medio);
- malformazioni del viso come cheiloschisi, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- anomalie dell'occhio (ad es. coloboma);
- cardiopatie congenite, quali difetti del setto atriale e ventricolare;
- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo-esofagee (ad es. atresia esofagea);
- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare gravi reazioni avverse nei lattanti, Myfenax è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna a micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo esclusivamente in base a margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e 1,3-2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnasia e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

Micofenolato mofetile altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché micofenolato mofetile può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiri, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di micofenolato mofetile in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di alcune infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni			
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune	Comune
Cancro della cute	Comune	Non comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune	Molto comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune	Non comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Acidosi	Comune	Comune	Molto comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune	Molto comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune	Molto comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune	Comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici			
Stato confusionale	Comune	Molto comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune
Parestesia	Comune	Molto comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune	Molto comune
Tremore	Comune	Molto comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari			
Iperensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Stipsi	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune	Comune
Flatulenza	Comune	Molto comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione della bocca	Comune	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune	Non comune
Stomatite	Comune	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune	Molto comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Eruzione cutanea	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

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). 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

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con micofenolato mofetile (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da citomegalovirus (CMV) e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%.

Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso micofenolato mofetile, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con micofenolato mofetile.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere della bocca, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da

emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a micofenolato mofetile ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

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

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposti a micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, anche a livello periferico e a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

La sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine è stata descritta dall'esperienza post-marketing come un effetto paradossale proinfiammatorio associato al micofenolato mofetile e all'acido micofenolico, caratterizzata da febbre, artralgia, artrite, dolore muscolare e marcatori infiammatori elevati. I casi clinici della letteratura medica hanno mostrato rapido miglioramento a seguito della sospensione del medicinale.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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 di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Anziani

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

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 riportato nell'[Allegato V](#).

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 un eccesso di 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 Myfenax o ridurre la posologia (vedere paragrafo 4.4).

E' molto improbabile 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

Micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'acido micofenolico (MPA). L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA determina il passaggio delle attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Come conseguenza del ricircolo 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 ricircolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

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

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo*, l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso il ricircolo enteroepatico. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG).

L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati di micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

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

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, 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. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9). L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco 2 (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco 1 (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene l'MPA e i suoi metaboliti possono interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance rispettivamente di 10,6 L/h e 8,27 L/h e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore), con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando micofenolato mofetile è somministrato in concomitanza alla ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in

pazienti con compromissione renale meno grave. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è coerente 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 severa. Non ci sono dati disponibili riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica severa.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si può 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 Myfenax.

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 questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale (di età compresa tra 2 e 18 anni) 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.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodene (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non hanno mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di ormone luteinizzante (LH), e ormone follicolostimolante (FSH) e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere 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 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 indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione 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) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità di micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Magnesio stearato
Croscarmellosa sodica

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (HPMC 2910)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talco
Indigo carmine - lacca alluminio (E132)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti di alluminio-PVC/PVdC.

Confezioni da 50, 100, 150, 50 x 1 o 100 x 1 compresse e confezioni multiple contenenti 150 (3 confezioni da 50) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/07/438/003 (50 compresse)
EU/1/07/438/004 (150 compresse)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 compresse)
EU/1/07/438/007 (100 compresse)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 compresse)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2008
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungheria

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Poland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio

Non pertinente.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, un questionario di follow-up sulla gravidanza, oltre alla modalità di comunicazione, di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano consapevoli della teratogenicità e mutagenicità, della necessità di eseguire i test di gravidanza prima di

iniziare la terapia con Myfenax, di utilizzare contraccettivi sia da parte di pazienti di sesso maschile che femminile e cosa fare in caso di gravidanza durante trattamento con Myfenax.

Il titolare dell'AIC deve assicurarsi che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Myfenax, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che si prevede possano prescrivere, dispensare o utilizzare Myfenax siano provvisti del seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educativo per l'operatore sanitario deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Guida per gli operatori sanitari

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- Guida per i pazienti

I materiali educativi devono contenere i seguenti elementi chiave:

Occorre prevedere guide diverse per gli operatori sanitari e per i pazienti. Per i pazienti, il testo dovrebbe essere opportunamente distinto per uomini e donne. Le seguenti aree devono essere coperte da queste guide:

- Un'introduzione in ciascuna guida spiegherà al lettore che lo scopo della guida è quello di informare che l'esposizione del feto deve essere evitata e come ridurre al minimo il rischio di difetti congeniti e aborto spontaneo associati a micofenolato mofetile. Verrà spiegato che, sebbene questa guida è molto importante, non fornisce tutte le informazioni relative a micofenolato mofetile e che l'RCP (per gli operatori sanitari) e il foglio illustrativo (per i pazienti) in dotazione con la specialità medicinale devono essere letti attentamente.
- Informazioni generali sulla teratogenicità e mutagenicità di micofenolato mofetile nell'uomo. Questa sezione fornisce importanti informazioni di base relative all'effetto teratogeno e mutageno di micofenolato mofetile. Verranno forniti dettagli sulla natura e l'entità del rischio, in linea con le informazioni fornite nell'RCP. Le informazioni fornite in questa sezione faciliteranno una corretta comprensione del rischio e spiegheranno le ragioni per le seguenti misure di prevenzione della gravidanza. Le guide devono anche ricordare che i pazienti non devono dare questo farmaco ad altre persone.
- Consulenza di pazienti: questa sezione sottolinea l'importanza di un dialogo approfondito, informativo e continuo tra paziente e operatore sanitario sui rischi in gravidanza associati a micofenolato mofetile e le strategie di minimizzazione pertinenti, comprese le scelte di trattamenti alternativi, se applicabile. Viene evidenziata la necessità di pianificare una gravidanza.
- La necessità di evitare l'esposizione del feto: utilizzo di contraccettivi da parte di pazienti potenzialmente fertili prima, durante e dopo il trattamento con micofenolato mofetile. Verrà raccomandato l'utilizzo di contraccettivi da parte di pazienti sessualmente attivi di sesso maschile (compresi gli uomini sottoposti a vasectomia) e pazienti di sesso femminile in età fertile. Verrà chiaramente indicata la necessità di una contraccezione prima, durante e dopo il trattamento con micofenolato mofetile, compresi i dettagli sulla durata della contraccezione dopo la sospensione della terapia.

Inoltre, la parte di testo relativa alle donne deve informare sulla necessità di sottoporsi al test di gravidanza prima e durante la terapia con micofenolato mofetile; con la raccomandazione di avere due test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare la terapia e l'importanza della tempistica di questi test. Sarà inoltre spiegato la necessità di successivi test di gravidanza durante il trattamento.

Raccomandazioni per i pazienti di non donare il sangue durante la terapia o per almeno 6 settimane dopo l'interruzione della terapia con micofenolato. Inoltre, gli uomini non devono donare lo sperma durante la terapia e per 90 giorni dopo l'interruzione di micofenolato.

Consigli sulle azioni in caso si verifichi una gravidanza o se ne sospetta una durante o subito dopo il trattamento con micofenolato mofetile. I pazienti saranno informati che non devono interrompere il trattamento con micofenolato mofetile ma devono contattare immediatamente il medico. Sarà spiegato che la corretta linea di azione, sulla base di una valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio, sarà determinata caso per caso attraverso un confronto tra il medico curante e il paziente.

Inoltre, deve essere concordato con le Autorità nazionali competenti un questionario di follow-up della gravidanza con dettagli dell'esposizione durante la gravidanza, inclusi i tempi e la dose; durata della terapia, prima e durante la gravidanza; farmaci concomitanti, rischi teratogeni noti e tutti i dettagli di malformazioni congenite.

Agenzia Italiana del Farmaco