

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micofenolato Mofetile AHCL 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 500 mg di micofenolato mofetile.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, color lavanda, a forma di capsula, biconvessa con impresso "AHI" su un lato e "500" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

#### Utilizzo nel trapianto renale:

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

Popolazione pediatrica di età compresa tra 2 e 18 anni: la dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m<sup>2</sup> somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Micofenolato Mofetile AHCL 500 mg deve essere prescritto solo a pazienti con una superficie corporea superiore a 1,5 m<sup>2</sup>, ad un dosaggio di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggiore frequenza in questa fascia di età rispetto agli adulti (vedere il paragrafo 4.8), può essere necessaria una riduzione temporanea della dose oppure l'interruzione del trattamento; in queste circostanze bisognerà considerare i fattori clinici rilevanti, quali la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica (< 2 anni): sono disponibili dati di sicurezza e di efficacia limitati nei bambini di età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche, pertanto l'uso del medicinale in questa fascia di età non è raccomandato.

#### Utilizzo nel trapianto cardiaco:

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

Popolazione pediatrica: non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco.

#### Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: la somministrazione endovenosa di micofenolato mofetile deve iniziare nei primi 4 giorni successivi al trapianto epatico, mentre la somministrazione orale di micofenolato mofetile comincerà subito dopo, quando sarà più tollerato. La dose orale raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto epatico è di 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica: non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici sottoposti a trapianto epatico.

#### Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani: La dose raccomandata di 1 g somministrato due volte al giorno, per i pazienti sottoposti a trapianto renale e di 1,5 g somministrati due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico, è appropriata per gli anziani.

#### Utilizzo nel trapianto cardiaco:

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

Popolazione pediatrica: non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco.

#### Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: la somministrazione endovenosa di micofenolato mofetile deve iniziare nei primi 4 giorni successivi al trapianto epatico, mentre la somministrazione orale di micofenolato mofetile comincerà subito dopo, quando sarà più tollerato. La dose orale raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto epatico è di 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

#### Popolazione pediatrica

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

Anziani: La dose raccomandata di 1 g somministrato due volte al giorno, per i pazienti sottoposti a trapianto renale e di 1,5 g somministrati due volte al giorno per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico, è appropriata per gli anziani.

Danno renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave compromissione renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare  $<25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), escluso l'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Questi pazienti devono essere osservati attentamente. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti che presentano un ritardo nel

funzionamento del rene nella fase post-operatoria (vedere il paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi ai pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da grave compromissione renale cronica.

Grave compromissione epatica: non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per i pazienti sottoposti a trapianto renale con grave malattia del parenchima epatico. Non sono disponibili dati su pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante gli episodi di rigetto: l'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca alterazioni nella farmacocinetica dell'MPA; non è necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione del micofenolato mofetile. Non ci sono motivi per un aggiustamento della dose di micofenolato mofetile in seguito al rigetto di trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati 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

Somministrazione orale

*Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

Poiché il micofenolato mofetile ha dimostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, le compresse di Micofenolato Mofetile AHCL non devono essere schiacciate.

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

Micofenolato mofetile non deve essere dato alle donne durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Neoplasie

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

### Infezioni

Nei pazienti trattati con immunosoppressori, incluso micofenolato mofetile, è maggiore il rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e protozoiche), infezioni e sepsi fatali (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni comprendono la riattivazione virale latente, come la riattivazione dell'epatite B o dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC). Sono stati segnalati casi di epatite dovuta alla riattivazione dell'epatite B o dell'epatite C in pazienti portatori trattati con immunosoppressori.

Queste infezioni sono spesso correlate ad un alto carico immunosoppressivo totale e possono avere come conseguenza condizioni gravi o fatali che i medici devono tenere in considerazione nel corso della diagnosi differenziale nei pazienti immunocompromessi con deterioramento della funzione renale o con 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 combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato mofetile ad 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 un'azione clinica appropriata tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico ha sui linfociti T e B.

Sono state pubblicate segnalazioni di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato mofetile ad 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 fare indagini sui pazienti che sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

#### Sistema emolinfopoietico e immunitario

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

Casi di aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA) sono stati riportati nei pazienti trattati con micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori. Il meccanismo con cui il micofenolato mofetile ha indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. Le modifiche al trattamento con micofenolato mofetile nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con micofenolato mofetile devono essere informati di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematoma senza trauma, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di insufficienza midollare.

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con micofenolato mofetile, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci e che l'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere il paragrafo

4.5). Il vaccino antinfluenzale può essere utile. I medici che effettuano la prescrizione devono fare riferimento alle linee guida nazionali per la vaccinazione antinfluenzale.

#### Apparato gastrointestinale

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

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

#### Interazioni

Si deve prestare attenzione quando nella terapia combinata si passa da regimi contenenti immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA, ad es. ciclosporina, ad altri che sono privi di questo effetto, ad es. tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, poiché ciò potrebbe comportare cambiamenti nell'esposizione a MPA. Medicinali che interferiscono con il circolo enteroepatico di MPA, (ad es. colestiramina, antibiotici) devono essere usati con cautela a causa del loro potenziale di riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di micofenolato mofetile (vedere anche paragrafo 4.5). Il monitoraggio terapeutico del medicinale MPA può essere appropriato quando si passa alla terapia di associazione (ad es. da ciclosporina a tacrolimus o viceversa) o per garantire un'adeguata immunosoppressione in pazienti con alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente).

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

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

#### Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono avere un aumentato rischio di eventi avversi, come alcune infezioni (tra cui disturbo invasivo tissutale da citomegalovirus) eventualmente emorragia gastrointestinale, ed edema polmonare, rispetto ai soggetti più giovani (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti teratogeni

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

#### Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

A causa della forte evidenza clinica che mostra un alto rischio di aborto e malformazioni congenite quando il micofenolato mofetile viene usato in gravidanza, devono essere intrapresi tutti gli sforzi 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 Micofenolato Mofetile AHCL, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. E' preferibile utilizzare contemporaneamente due forme complementari di contraccezione per ridurre al minimo il potenziale di fallimento contraccettivo e gravidanze indesiderate. Per consiglio sulla contraccezione negli uomini vedere il paragrafo 4.6.

#### Materiale educativo

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

#### Precauzioni ulteriori

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

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Aciclovir:

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

#### Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI):

Una riduzione dell'esposizione ad MPA è stata osservata con la somministrazione di micofenolato mofetile 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 micofenolato mofetile e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano micofenolato mofetile, ma non inibitori della pompa protonica. Tali dati consentono di estrapolare questo risultato a tutti gli antiacidi, in quanto la riduzione dell'esposizione di micofenolato mofetile quando somministrato con il magnesio o l'idrossido di alluminio è sensibilmente inferiore di quando micofenolato mofetile è somministrato con gli inibitori della pompa protonica.

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

Si deve usare cautela con i medicinali in grado di interferire con il ricircolo enteroepatico, in quanto l'efficacia del micofenolato mofetile potrebbe essere ridotta.

#### Colestiramina

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

#### Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CSA) non è influenzata dal micofenolato mofetile.

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

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di  $\beta$ -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 micofenolato mofetile 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 medicinali 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'AUC<sub>0-∞</sub> di MPA.

#### Telmisartan

La somministrazione concomitante di telmisartan e micofenolato mofetile ha determinato una riduzione approssimativa del 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan modifica l'eliminazione di MPA

aumentando l'espressione di gamma PPAR (recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi) che a sua volta si traduce in una rafforzata espressione e attività di UGT1A9. Dal confronto dei tassi di rigetto del trapianto, tassi di perdita del trapiantato o profili di eventi avversi tra pazienti in trattamento con micofenolato mofetile con e senza somministrazione concomitante di telmisartan, non sono state rilevate conseguenze cliniche dovute all'interazione farmacocinetica tra i farmaci.

#### Ganciclovir

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

#### Contraccettivi orali

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

#### Rifampicina

Nei pazienti che non assumono ciclosporina, la somministrazione concomitante di micofenolato mofetile e rifampicina ha generato una riduzione dell'esposizione all'MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) del 18-70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di regolare quindi il dosaggio del micofenolato mofetile per mantenere l'efficacia clinica in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

#### Sevelamer

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

#### Tacrolimus

Nei pazienti sottoposti a trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con micofenolato mofetile e tacrolimus, l' $AUC$  e la  $C_{max}$  dell'MPA, il metabolita attivo del micofenolato mofetile, non sono state significativamente influenzate dalla somministrazione concomitante di tacrolimus. Al contrario, si è osservato un aumento di circa il 20% nell' $AUC$  del tacrolimus, in seguito alla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) nei pazienti con trapianto epatico che assumevano tacrolimus. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non è apparsa alterata dal micofenolato mofetile (vedere il paragrafo 4.4).

#### Vaccini vivi

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

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo in pazienti adulti.

#### Possibili interazioni:



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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Durante l'assunzione di micofenolato deve essere evitata una gravidanza. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno una forma di contraccezione affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Micofenolato Mofetile AHCL, durante la terapia e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia, a meno che l'astinenza sia il metodo di contraccezione scelto. E' preferibile utilizzare due forme complementari di contraccezione contemporaneamente.

##### Gravidanza:

Micofenolato mofetile è controindicato durante la gravidanza a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo a prevenire il rigetto del trapianto. Il trattamento non deve essere iniziato se non è fornito un risultato negativo del test di gravidanza in modo da escluderne l'uso non intenzionale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti femminili in grado di riprodursi devono essere informate all'inizio del trattamento riguardo il rischio di aborto spontaneo e di malformazioni congenite e devono essere guidate per la prevenzione e la pianificazione della gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con micofenolato mofetile, le donne in età fertile devono risultare negative a due test di gravidanza sul siero o sulle urine con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml, al fine di escludere l'esposizione involontaria dell'embrione al micofenolato. Si raccomanda di effettuare il secondo test 8-10 giorni dopo il primo. Per i trapianti da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test a distanza di 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi trapiantati), un test di gravidanza deve essere eseguito immediatamente prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test eseguito 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 umano, con un aumentato rischio di aborti spontanei e di malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza;

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

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

- Anomalie dell'orecchio (ad esempio forma anomala o orecchio esterno assente), del condotto uditivo esterno atresia, (orecchio medio);
- Malformazioni facciali come il labbro leporino, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;

- Anomalie degli occhi (ad esempio coloboma);
- Malattie cardiache congenite, come difetti del setto atriale e ventricolare;
- Malformazioni delle dita (ad esempio polidattilia, sindattilia);
- Malformazioni tracheo-esofagea (ad esempio esofagea atresia);
- Malformazioni del sistema nervoso come la spina bifida;
- Anomalie renali.

Inoltre ci sono state segnalazioni isolate delle seguenti malformazioni:

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

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

### Allattamento

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

### Uomini

L'evidenza clinica limitata non indica un aumento del rischio di malformazioni o aborto spontaneo in seguito all'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno. Non è noto se MPA sia presente nello sperma. I calcoli basati su dati sugli animali mostrano che la quantità massima di MPA che potrebbe potenzialmente essere trasferita alla donna è così bassa che sarebbe improbabile che abbia un effetto. In studi sugli animali è stato dimostrato che il micofenolato è genotossico a concentrazioni che superano l'esposizione terapeutica umana soltanto di piccoli margini, tale che il rischio di effetti genotossici su cellule spermatiche non possa essere completamente escluso.

Pertanto, si raccomandano le seguenti misure precauzionali: ai pazienti maschi sessualmente attivi o alle loro partner femminili si raccomanda l'uso di contraccettivi affidabili durante il trattamento del paziente maschio e per almeno 90 giorni dopo la cessazione del micofenolato mofetile. I pazienti maschi con potenziale riproduttivo devono essere informati e discutere con un operatore sanitario i potenziali rischi di avere un figlio.

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

Il micofenolato mofetile altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché il micofenolato mofetile può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiro, 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*

Complessivamente, 1557 pazienti in totale sono stati trattati con micofenolato mofetile durante cinque studi clinici sulla prevenzione del rigetto d'organo acuto. Di questi, 991 sono stati inclusi in tre studi di trapianto renale, 277 in uno studio di trapianto epatico e 289 in uno studio di trapianto cardiaco.

L'azatioprina è stata usata come medicinale di confronto nello studio epatico e cardiaco e in due degli studi renali, mentre il terzo studio renale era controllato con placebo. I pazienti di tutti i bracci sperimentali sono stati inoltre trattati con ciclosporina e corticosteroidi. Le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing con micofenolato mofetile risultano simili a quelle osservate negli studi controllati condotti in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico.

Le reazioni avverse al farmaco più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di micofenolato mofetile in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito. Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella*

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) 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 al farmaco 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 ADR tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

**Tabella 1 Sintesi delle reazioni avverse al farmaco manifestatesi in pazienti trattati con micofenolato mofetile nell'ambito degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing**

<b>Reazione avversa al farmaco (MedDRA)</b>	<b>Trapianto renale (n = 991)</b>	<b>Trapianto epatico (n = 277)</b>	<b>Trapianto cardiaco (n = 289)</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			
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
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			
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
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune	Comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
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
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
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
Ipofofosfemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
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
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
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
<b>Patologie cardiache</b>			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune
<b>Patologie vascolari</b>			
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
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune

Pneumopatia interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Costipazione	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
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione del cavo orale	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
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro
<b>Patologie epatobiliari</b>			
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
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Rash	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			

Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
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
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
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
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

N.B.: 991 (2 g / 3 g di micofenolato mofetile al giorno), 289 (3 g di micofenolato mofetile al giorno) e 277 (2 g e.v. / 3 g per via orale di micofenolato mofetile al giorno) pazienti sono stati trattati negli studi di fase III sulla prevenzione del rigetto nel trapianto renale, cardiaco ed epatico, rispettivamente.

#### *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 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 del cavo orale, 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 esposte 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 pneumopatia 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.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

La sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine è stata descritta dall'esperienza post-marketing come un effetto paradosso 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 pediatriche di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m<sup>2</sup> 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 micofenolato mofetile 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Casi di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati segnalati dagli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non si sono riscontrati eventi avversi. Nei casi di sovradosaggio che hanno presentato eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Si ritiene che un sovradosaggio di micofenolato mofetile possa possibilmente risultare nella soppressione eccessiva del sistema immunitario e nell'aumento della suscettibilità alle infezioni e alla soppressione midollare (vedere il paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, il dosaggio di micofenolato mofetile deve essere interrotto oppure deve essere ridotta la dose (vedere il paragrafo 4.4).

Non si ritiene che l'emodialisi possa eliminare le quantità clinicamente significative dell'MPA o dell'MPAG. I sequestranti degli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere il paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC LO4AA06

#### Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile della inosina monofosfato deidrogenasi che inibisce la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico senza incorporazione nel DNA. Poiché la proliferazione dei linfociti T e B dipende criticamente dalla sintesi *de novo* delle purine, mentre altri tipi di cellule possono usare il meccanismo di



riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un effetto citostatico più potente sui linfociti che sulle altre cellule.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato mofetile subisce un assorbimento rapido ed esteso e viene trasformato nel metabolita attivo MPA dal metabolismo presistemico. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo il trapianto renale, l'attività di immunosoppressione del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. La biodisponibilità media del micofenolato mofetile orale, basata sull'AUC dell'MPA, è del 94% rispetto alla sua somministrazione endovena. Il cibo non influisce sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA) somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Tuttavia, la C<sub>max</sub> dell'MPA diminuisce del 40% in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere misurato sistematicamente nel plasma dopo la somministrazione orale.

### Distribuzione

Come conseguenza del ricircolo enteroepatico, si osservano generalmente degli aumenti secondari nella concentrazione plasmatica dell'MPA dopo circa 6–12 ore dopo la somministrazione. Una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40% è associata alla somministrazione concomitante di colestiramina (4 g tre volte al giorno), che indica una significativa quantità di ricircolo enteroepatico.

Alle concentrazioni clinicamente rilevanti, l'MPA è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

Alle concentrazioni cliniche utilizzate, l'MPA e l'MPAG non vengono rimossi con l'emodialisi. Tuttavia a concentrazioni plasmatiche elevate (> 100 µg/ML), piccole quantità di MPAG vengono eliminate. Sequestranti degli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA interferendo con il circolo enteroepatico (vedere paragrafo 4.9).

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

Nel periodo subito dopo l'intervento (< 40 giorni successivi), i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico hanno presentato AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e C<sub>max</sub> inferiore di circa il 40% rispetto al periodo successivo al trapianto (3–6 mesi dopo il trapianto).

### Popolazioni speciali

### Danno renale

In uno studio con dose singola (6 soggetti/gruppo), l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA osservata nei pazienti con un grave danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) è stata il 28–75% maggiore rispetto alla media osservata nei soggetti sani o nei pazienti con un grado inferiore di danno renale. Tuttavia, dopo la somministrazione della singola dose, l'AUC media dell'MPAG è stata 3–6 volte superiore nei soggetti con grave danno renale rispetto ai pazienti con lieve danno renale o nei soggetti sani; tale dato è coerente con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non è stata studiata la somministrazione ripetuta di micofenolato mofetile nei pazienti con grave danno renale cronico. Non sono disponibili dati sui pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico affetti da grave danno renale cronico.

### Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui la ripresa della funzionalità del rene trapiantato è ritardata, l'AUC<sub>(0-12h)</sub> media dell'MPA è stata paragonabile a quella osservata nei pazienti con ripresa della funzione renale normale dopo il trapianto. L'AUC<sub>(0-12h)</sub> media della concentrazione plasmatica dell'MPA è risultata 2-3 volte superiore rispetto ai pazienti senza ritardo nella ripresa. Nei pazienti con funzione ritardata dell'organo trapiantato si potrebbe verificare un aumento temporaneo della frazione libera e della concentrazione plasmatica dell'MPA. L'aggiustamento della dose del micofenolato mofetile non sembra necessario.

### Compromissione epatica

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

### Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale, trattati con 600 mg/m<sup>2</sup> di micofenolato mofetile orale due volte al giorno. Questa dose ha comportato dei valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati negli adulti con trapianto renale trattati con micofenolato mofetile ad una dose di 1 g due volte al giorno subito dopo l'intervento ed in seguito nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età sono risultati simili subito dopo e nel periodo successivo all'intervento.

### 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.

### Contraccettivi orali

Uno studio sulla terapia combinata di micofenolato mofetile (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (0,02-0,04 mg), levonorgestrel (0,05-0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodene (0,05-0,10 mg) condotto su 18 donne non sottoposte a trapianto (che non assumevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha evidenziato alcuna influenza clinicamente rilevante del micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in maniera significativa. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.5).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei modelli sperimentali, il micofenolato mofetile non è risultato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali ha comportato un'esposizione sistemica (AUC o C<sub>max</sub>) di circa 2–3 volte rispetto a quanto osservato nei pazienti con trapianto renale che assumevano la dose raccomandata

di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o Cmax) di circa 1,3 – 2 volte rispetto a quella osservata nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco che assumevano la dose clinica consigliata di 3 g/die.

Due saggi di genotossicità (il saggio *in vitro* sul linfoma murino e il test *in vivo* sui micronuclei midollari murini) hanno mostrato che il micofenolato mofetile può causare aberrazioni cromosomiche. Questi effetti sono ascrivibili all'azione farmacodinamica, quale l'inibizione della sintesi nucleotidica nelle cellule sensibili. Altri test *in vitro* per l'individuazione della mutazione genica non hanno dimostrato attività genotossica.

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

In uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione condotto sui ratti femmine, le dosi orali di 4,5 mg/kg/die hanno causato malformazioni (tra cui anoftalmia, agnata e idrocefalo) nei nati della prima generazione, in assenza di tossicità per la madre. L'esposizione sistemica a questa dose è stata di circa 0,5 volte rispetto a quella clinica osservata ad una dose raccomandata di 2 g/die per i pazienti con trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica osservata utilizzando una dose di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Non si sono evidenziati effetti sui parametri di fertilità o riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

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

Vedere il paragrafo 4.6

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Micofenolato Mofetile AHCL 500 mg:

cellulosa microcristallina

povidone (K-90)

idrossipropilcellulosa

talco

croscarmellosa sodica

magnesio stearato

Film di rivestimento:

ipromellosa 6 cps  
titanio diossido (E171)  
macrogol 400  
carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)  
ossido di ferro rosso (E172)  
ossido di ferro nero (E172)  
talco purificato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Micofenolato Mofetile AHCL è disponibile in blister in confezioni da 50, 150 e 250 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le compresse rivestite con film di Micofenolato Mofetile AHCL da 500 mg sono confezionate in blister alluminio-PVC/PVDC bianco opaco e confezionate nella scatola finale insieme al foglio illustrativo.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Paesi Bassi

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

038774016 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
038774028 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 150 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
038774030 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 Dicembre 2010  
Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco