

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myclausen 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

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di forma rotonda e colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento 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 maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere il 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 età inferiore a 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 consigliata 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

Il micofenolato mofetile per via endovenosa (e.v.) deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di Myclausen 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 sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni particolari

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.

Somministrazione in caso di compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica severa (filtrazione glomerulare < 25 ml/min/1,73 m²), 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 sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione renale

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

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del 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 Myclausen. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di Myclausen conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica 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

È stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli. Le compresse non devono pertanto essere rotte.

4.3 Controindicazioni

- Myclausen non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile,

all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a Myclausen (vedere paragrafo 4.8).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso Myclausen 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 UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso Myclausen, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere il 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 (la nefropatia associata a virus BK e la 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 combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da Micofenolato mofetile a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con Micofenolato mofetile che sviluppino infezioni ricorrenti si devono 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 combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da Micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. 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 Myclausen devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al Myclausen stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con Myclausen devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare Myclausen.

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 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 Myclausen. Le modifiche al trattamento con Myclausen nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con Myclausen 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 Myclausen, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale 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, Myclausen deve essere somministrato con cautela nei pazienti con malattia grave attiva del sistema digerente.

Il micofenolato mofetile è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Deve esserne pertanto 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 la circolazione enteroepatica 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 potrebbe determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina o antibiotici), devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di Myclausen (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 Myclausen 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 particolari

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio 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

Il 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. Myclausen 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 Myclausen. 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 Myclausen, 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 al 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 teratogenità del 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 del micofenolato. Gli uomini non devono donare lo sperma durante la terapia o per 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs)

Una riduzione dell'esposizione all'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)

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

Ciclosporina A

La farmacinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal 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 la circolazione enteroepatica 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 la circolazione enteroepatica 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 con il prosieguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'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 Myclausen 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 separatamente con metronidazolo. 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 co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra Myclausen 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 di dell'uridina difosfato isoforma glucuroniltransferasi 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 orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due 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 Myclausen. In pazienti con compromessa renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente Myclausen e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La 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 ($AUC_{0-12\text{ h}}$) del 18 %-70 %. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di Myclausen 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' $AUC_{0-12\text{ h}}$ dell'MPA rispettivamente del 30 % e del 25 % senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare Myclausen 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 al 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 del micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20 % quando sono state somministrate dosi multiple di micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata dal 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 aumenta di 3 volte 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 Myclausen, 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

Myclausen 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 (vedere paragrafo 4.3).

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 Myclausen, 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 al 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.

Il 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 soggetti sottoposti 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 Myclausen in combinazione 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 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 serie reazioni avverse nei lattanti, Myclausen 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 al 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 il 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, agnata 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, 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

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 certi tipi di infezione (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 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 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 al farmaco (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
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune	Comune

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
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
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	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

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari			
Ipertensione	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
Pneumopatia 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
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
Disturbi del sistema immunitario			

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
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
Rash	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
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 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 patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali. Ci sono stati casi di bronchiectasie in adulti e bambini.

Disturbi del sistema immunitario

E' stata riportata ipogammaglobulinemia in pazienti che ricevevano micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, incluso 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 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/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 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 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 potrebbe 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 Myclausen 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo di azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'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 riutilizzo 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, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94 % rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40 % in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

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

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

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* MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del 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, ad elevate concentrazioni plasmatiche (> 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 MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero 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 di 10,6 L/h e 8,27 L/h rispettivamente 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 Myclausen è somministrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni particolari

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 lieve. L'AUC medio di MPAG dopo una singola dose era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica severa. Non sono disponibili dati 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'AUC₀₋₁₂ media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC₀₋₁₂) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di Myclausen.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come 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 gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. 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 il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3-2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose raccomandata di 3 g/die.

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

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 del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati degli 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 (K-30)
carbrossimetilcellulosa sodica reticolata
magnesio stearato

Film di rivestimento

alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)
biossido di titanio (E 171)
Macrogol 3000
talco

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 in PVC-alluminio contenente 10 compresse rivestite con film.

Ogni scatola contiene 50 o 150 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

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

EU/1/10/647/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 ottobre 2010

Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myclausen 250 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule bianche di forma oblunga.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento 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 da 1,25 a 1,5 m². Nei pazienti con una superficie corporea da 1,25 a 1,5 m² prescrivere una dose di micofenolato mofetile di 750 g due volte al giorno (dose giornaliera di 1,5 g). Nei pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m² prescrivere una dose di micofenolato mofetile 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 il 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 età inferiore a 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 consigliata 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

Il micofenolato mofetile per via endovenosa (e.v.) deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di Myclausen 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 sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni particolari

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 ml/min/1,73 m²), 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 sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione epatica severa

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

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del 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 Myclausen. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di Myclausen conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica 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 pertanto 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

- Myclausen non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a Myclausen (vedere paragrafo 4.8).
- Myclausen 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 Myclausen 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).
- Myclausen 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).
- Myclausen non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso Myclausen 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 UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso Myclausen, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere il 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 (la nefropatia associata a virus BK e la 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 combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da Micofenolato mofetile a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con Micofenolato mofetile che sviluppino infezioni ricorrenti si devono 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 combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da

Micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. 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 Myclausen devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al Myclausen stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con Myclausen devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare Myclausen.

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 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 Myclausen. Le modifiche al trattamento con Myclausen nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con Myclausen 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 Myclausen, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Apparato gastrointestinale

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

Il micofenolato mofetile 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 la circolazione enteroepatica 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 potrebbe determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina o antibiotici), devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di Myclausen (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 Myclausen 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 particolari

I pazienti anziani potrebbero 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

Il 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. Myclausen 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 Myclausen. 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 Myclausen, 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 al 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 teratogenità del 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 del micofenolato. Gli uomini non devono donare lo sperma durante la terapia o per 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPIs)

Una riduzione dell'esposizione all'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)

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

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal 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 la circolazione enteroepatica 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 la circolazione enteroepatica 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 con il prosieguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'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 Myclausen 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 separatamente con metronidazolo. 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 co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra Myclausen 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 orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica del micofenolato mofetile (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due 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 Myclausen. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente Myclausen e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La 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 ($AUC_{0-12\text{ h}}$) del 18 %-70 %. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di Myclausen 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' $AUC_{0-12\text{ h}}$ dell'MPA rispettivamente del 30 % e del 25 % senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare Myclausen 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 al 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 del micofenolato mofetile, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20 % quando sono state somministrate dosi multiple di micofenolato mofetile (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata dal 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 aumenta di 3 volte 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 Myclausen, 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

Myclausen 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 Myclausen, 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 al 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 contracciezione). 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.

Il 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 soggetti sottoposti 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 Myclausen in combinazione 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 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 serie reazioni avverse nei lattanti, Myclausen 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 al 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 il 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, agnata 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, 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

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 certi tipi di infezione (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 al farmaco (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

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
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
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
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
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
Pneumopatia 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
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

Reazione avversa al farmaco (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
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
Rash	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
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 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 patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali. Ci sono stati casi di bronchiectasie in adulti e bambini.

Disturbi del sistema immunitario

E' stata riportata ipogammaglobulinemia in pazienti che ricevevano micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, incluso 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 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 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 potrebbe 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 Myclausen o ridurne 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo di azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'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, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva del micofenolato mofetile è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94 % rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40 % in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

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

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

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* MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'

AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del 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 MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero 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 Myclausen 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 particolari

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 lieve. L'AUC medio 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 in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica severa. Non sono disponibili dati 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'AUC₀₋₁₂ media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC₀₋₁₂) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di Myclausen.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come 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 gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di micofenolato mofetile sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. 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 il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1, 3-2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose raccomandata di 3 g/die.

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

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 del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati degli 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 pre-gelatinato (mais)
povidone (K-30)
carbrossimetilcellulosa sodica reticolata
magnesio stearato

Rivestimento capsula

gelatina
biossido di titanio (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale deve essere conservato ad una temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 100 o 300 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

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

EU/1/10/647/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 ottobre 2010

Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

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 definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza 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 dei medicinali europei.

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

• Piano di minimizzazione del rischio (RMP)

Non applicabile.

• 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 Myclausen, di utilizzare contraccettivi sia da parte di pazienti di sesso maschile che femminile e cosa fare in caso di gravidanza durante trattamento con Myclausen.

Il titolare dell'AIC deve assicurarsi che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Myclausen, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che si prevede possano prescrivere, dispensare o utilizzare Myclausen 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 paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- Guida per i pazienti

I materiali educazionali devono essere implementati entro quattro mesi dopo il completamento di questa procedura e 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 Myclausen. 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, compresi 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 del 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 proprio 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 e implementato entro quattro mesi dopo il completamento di questa procedura, 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.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Myclausen 500 mg compresse rivestite con film
Micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

50 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le compresse rivestite con film di Myclausen devono essere maneggiate con cura.
Non rompere o frantumare le compresse.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

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

EU/1/10/647/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Myclausen 500 mg compresse rivestite con film
Micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

150 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le compresse rivestite con film di Myclausen devono essere maneggiate con cura.
Non rompere o frantumare le compresse.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

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

EU/1/10/647/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myclausen 500 mg compresse rivestite con film
Micofenolato mofetile

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Passauer Pharma GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myclausen 250 mg capsule rigide
Micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 capsule rigide
300 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le capsule di Myclausen devono essere maneggiate con cura.
Non aprire o rompere le capsule e non inalare la polvere contenuta all'interno delle capsule ed evitare il contatto con la pelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il medicinale ad una temperatura inferiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

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

EU/1/10/647/003 (100 capsule rigide)
EU/1/10/647/004 (300 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Myclausen 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myclausen 250 mg capsule rigide
Micofenolato mofetile

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Passauer Pharma GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Myclausen 500 mg compresse rivestite con film micofenolato mofetile

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della loro malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Myclausen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Myclausen
3. Come prendere Myclausen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Myclausen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Myclausen e a cosa serve

Myclausen contiene micofenolato mofetile.

- Questo fa parte di un gruppo di medicinali denominati “immunosoppressori”. Myclausen si usa per impedire il rigetto da parte dell'organismo di un organo trapiantato.

- Rene, cuore o fegato.

Myclausen deve essere usato in associazione con altri medicinali:

- ciclosporina e corticosteroidi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Myclausen

AVVERTENZA

Il micofenolato causa difetti congeniti e aborto spontaneo. Se lei è una donna in grado di avere figli deve presentare un test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare il trattamento e seguire i consigli del medico in merito alla contraccezione.

Il medico parlerà con lei e le consegnerà informazioni scritte, in particolare sugli effetti del micofenolato sul nascituro. Legga attentamente le informazioni e segua le istruzioni.

Se non comprende pienamente tali istruzioni chiedi al medico di spiegarglielo di nuovo prima di prendere micofenolato. Legga anche le informazioni all'interno di questo paragrafo ai punti “Avvertenze e precauzioni” e “Gravidanza e allattamento”.

Non prenda Myclausen

- se è allergico al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è una donna in grado di avere figli e non ha presentato un test di gravidanza con esito negativo prima della prima prescrizione, poiché il micofenolato causa difetti congeniti e aborto spontaneo se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza
- se non sta utilizzando alcun metodo contraccettivo efficace (vedere Gravidanza, contraccezione e allattamento)
- Se sta allattando con latte materno.

Non prenda questo medicinale se una qualsiasi delle condizioni sopracitate la riguarda. Se ha qualche

dubbio, parli con il medico o il farmacista prima di assumere Myclausen.

Avvertenze e precauzioni

Parli immediatamente con il medico prima di iniziare il trattamento con Myclausen:

- se ha più di 65 anni, in quanto potrebbe avere un aumentato rischio di sviluppare eventi avversi come alcune infezioni virali, sanguinamento gastrointestinale ed edema polmonare rispetto ai pazienti più giovani
- in caso di segni di infezione come febbre o mal di gola.
- in caso di formazione di lividi o emorragie inattese.
- se ha mai sofferto di un disturbo digestivo, ad esempio un'ulcera gastrica.
- se sta pianificando una gravidanza o se è in corso una gravidanza o se inizia una gravidanza mentre lei o il suo partner è in trattamento con Myclausen.
- se soffre di una carenza enzimatica ereditaria come la sindrome di Lesch-Nyhan e Kelley-Seegmiller.

Se nota uno dei suddetti segni o sintomi o ha dubbi, parli immediatamente con il medico prima di iniziare il trattamento con Myclausen.

Effetti della luce solare

Myclausen abbassa le difese dell'organismo determinando un maggior rischio di tumore alla pelle. Limiti l'esposizione al sole e ai raggi UV mediante:

- l'uso di indumenti protettivi che le coprono la testa, il collo, le braccia e le gambe
- l'uso prodotti con fattore di protezione solare elevato.

Bambini

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni perché sulla base dei dati limitati di sicurezza ed efficacia per questo gruppo di età non è possibile formulare raccomandazioni sulla dose.

Altri medicinali e Myclausen

Parli con il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica e i medicinali a base di erbe. Myclausen può infatti alterare l'attività di altri medicinali. Anche altri medicinali possono interagire con Myclausen. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali prima di prendere Myclausen:

- azatioprina o altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario (prescritti dopo un trapianto d'organo)
- colestiramina (utilizzata per trattare il colesterolo elevato)
- rifampicina (un antibiotico utilizzato per prevenire e trattare le infezioni come la tubercolosi (TB))
- antiacidi o inibitori della pompa protonica (utilizzati per problemi di acidità nello stomaco come un'indigestione)
- leganti dei fosfati (utilizzati in pazienti con compromissione renale cronica per ridurre il fosfato assorbito dal sangue)
- antibiotici (utilizzati per trattare le infezioni batteriche)
- isavuconazolo (utilizzato per trattare le infezioni fungine (micosi))
- telmisartan (utilizzato per trattare l'ipertensione).

Vaccini

Se deve sottoporsi a una vaccinazione (vaccino vivo) durante il trattamento con Myclausen, informi prima il medico o il farmacista. Il medico le consiglierà quale vaccino è indicato per lei.

Lei non deve donare il sangue durante il trattamento con Myclausen e per almeno 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Gli uomini non devono donare lo sperma durante il trattamento con Myclausen e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Myclausen con cibi e bevande

Il consumo di cibi e bevande non ha alcun effetto sul trattamento con Myclausen.

Contracezione nelle donne che prendono Myclausen

Se è una donna in grado di iniziare una gravidanza deve usare un metodo contraccettivo efficace con Myclausen. Con ciò si intende:

- prima di iniziare a prendere Myclausen
- durante l'intero trattamento con Myclausen
- per 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Myclausen.

Parli con il medico circa la modalità contraccettiva più adatta a lei. Questo dipenderà dalla situazione individuale. L'uso di due metodi contraccettivi è preferibile per ridurre il rischio di una gravidanza indesiderata. **Contatti il medico appena possibile se ritiene che il contraccettivo usato potrebbe non essere stato efficace o se ha dimenticato di prendere la pillola anticoncezionale.**

Non può iniziare una gravidanza se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:

- è in menopausa, cioè ha almeno 50 anni di età e l'ultimo ciclo mestruale risale a più di un anno fa (se il ciclo mestruale si è interrotto poiché si è sottoposta ad un trattamento antitumorale, vi è ancora la possibilità che lei possa iniziare una gravidanza).
- le tube di Falloppio ed entrambe le ovaie sono state asportate chirurgicamente (salpingo-ovariectomia bilaterale).
- l'utero è stato asportato chirurgicamente (isterectomia)
- le ovaie non funzionano più (insufficienza ovarica prematura, che è stata confermata da uno specialista ginecologo).
- è nata con una delle seguenti rare condizioni rare che rendono impossibile una gravidanza: genotipo XY, sindrome di Turner o agenesia uterina.
- è una bambina o un'adolescente che non ha ancora avuto il primo ciclo mestruale.

Contracezione negli uomini che assumono Myclausen

Sebbene i dati clinici disponibili non indichino un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei laddove il padre assume micofenolato, tale rischio non può essere completamente escluso. Come precauzione, pertanto, a lei e alla sua partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con Myclausen.

Se sta pianificando una gravidanza, parli con il suo medico riguardo ai potenziali rischi e alle terapie alternative.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei dei rischi in caso di gravidanza e dei trattamenti alternativi a cui può sottoporsi per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato se:

- sta pianificando una gravidanza
- salta o pensa di aver saltato un ciclo mestruale, se ha un sanguinamento mestruale insolito o se sospetta una gravidanza
- ha avuto rapporti sessuali senza usare un metodo contraccettivo efficace.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con micofenolato, deve informare immediatamente il medico. In ogni caso, continui a prendere Myclausen fino a quando non si recherà dal medico.

Gravidanza

Il micofenolato causa molto frequentemente aborto (50%) e gravi difetti congeniti (23-27%) nel nascituro. I difetti congeniti segnalati comprendono anomalie delle orecchie, degli occhi, del viso (cheiloschisi/palatoschisi), dello sviluppo delle dita, del cuore, dell'esofago (organo tubolare che collega la gola e lo stomaco), dei reni e del sistema nervoso (per esempio spina bifida [dove le ossa della spina dorsale non sono perfettamente sviluppate]). Il bambino potrebbe avere uno o più di tali difetti.

Se lei è una donna in grado di avere figli deve presentare un test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare il trattamento e seguire i consigli del medico in merito alla contraccezione. Il medico potrebbe richiedere più di un test per assicurarsi che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Allattamento

Non assuma Myclausen se sta allattando con latte materno. Piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Myclausen altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari. Se si sente assonnato, intontito o confuso, si rivolga al medico o all'infermiere e non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari fino a quando non si sentirà meglio.

Myclausen contiene sodio

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

3. Come prendere Myclausen

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La quantità che deve assumere dipende dal tipo di trapianto che ha ricevuto. Le dosi usuali sono indicate sotto. Il trattamento continuerà finché necessiterà di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato.

Trapianto renale

Adulti

- La prima dose viene somministrata entro i 3 giorni successivi all'intervento di trapianto.
- La dose giornaliera è di 4 compresse (2 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni separate.
- Assuma 2 compresse la mattina e 2 compresse la sera.

Bambini di età compresa tra 2 e 18 anni

- La dose da somministrare dipenderà dalla superficie corporea del bambino.
- Il medico deciderà la dose più adeguata sulla base dell'altezza e del peso del bambino (superficie corporea - misurata in metri quadri o "m²"). La dose raccomandata è di 600 mg/m² somministrati due volte al giorno.

Trapianto cardiaco

Adulti

- La prima dose viene somministrata entro i 5 giorni successivi all'intervento di trapianto.
- La dose giornaliera è di 6 compresse (3 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni.
- Assuma 3 compresse la mattina e 3 compresse la sera.

Bambini:

- Non vi sono informazioni sull'uso di Myclausen in bambini con un trapianto cardiaco.

Trapianto di fegato

Adulti

- La prima dose di Myclausen orale le sarà somministrata almeno 4 giorni dopo l'intervento di trapianto e quando sarà in grado di deglutire medicinali per via orale.
- La dose giornaliera è di 6 compresse (3 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni separate.
- Assuma 3 compresse la mattina e 3 compresse la sera.

Bambini

- Non vi sono informazioni sull'uso di Myclausen in bambini con un trapianto di fegato.

Come prendere Myclausen

- Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua.
- Le compresse non vanno né rotte né schiacciate.

Se prende più Myclausen di quanto deve

Se prende più Myclausen di quanto deve, informi il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Faccia altrettanto se qualcun altro accidentalmente assume il medicinale. Porti la confezione del medicinale con sé.

Se dimentica di prendere Myclausen

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda appena se ne ricorda., quindi continui ad assumerlo come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Myclausen

Non smetta di prendere Myclausen a meno che lo prescriva il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe aumentare il rischio di rigetto dell'organo trapiantato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Parli immediatamente con il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi potrebbe avere bisogno di trattamento medico urgente:

- presenta segni di infezione come febbre o mal di gola
- presenta formazione di lividi o emorragie inattese
- presenta eruzione cutanea, gonfiore di viso, delle labbra, della lingua o della gola, con difficoltà a respirare – potrebbe avere una grave reazione allergica al medicinale (come anafilassi, angioedema).

Problemi comuni

Alcuni dei disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi o dei globuli rossi nel sangue, infezioni e vomito. Il medico effettuerà regolari analisi del sangue per verificare eventuali alterazioni:

- del numero delle cellule del sangue o dei segni di infezione.

I bambini possono avere maggiori probabilità degli adulti di sviluppare alcuni effetti indesiderati. Questi comprendono diarrea, infezioni e diminuzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi nel sangue.

Combattere le infezioni

Myclausen abbassa le difese dell'organismo per impedire il rigetto del trapianto. Di conseguenza, l'organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. Questo significa che potrebbe andare incontro più frequentemente ad infezioni ad esempio infezioni a carico del cervello, della pelle, della bocca, dello stomaco e dell'intestino, dei polmoni e dell'apparato urinario.

Tumori del sistema linfatico e della pelle

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo (immunosoppressori), un piccolissimo numero di pazienti in terapia con Myclausen ha sviluppato tumori del sistema linfatico e della pelle.

Effetti indesiderati di carattere generali

Potrebbe presentare effetti indesiderati riguardanti l'organismo in generale. Questi comprendono gravi reazioni allergiche (come anafilassi, angioedema), febbre, sensazione di spossatezza, disturbi del sonno, dolori (allo stomaco, al torace, ai muscoli o alle articolazioni), mal di testa, sintomi influenzali e

gonfiore.

Altri effetti inattesi possono includere:

Disturbi della pelle quali:

- acne, herpes labiale, herpes zoster, ipertrofia cutanea, perdita dei capelli, eruzione cutanea e prurito.

Disturbi dell'apparato urinario quali:

- presenza di sangue nelle urine.

Disturbi dell'apparato digerente e della bocca quali:

- gonfiore delle gengive e ulcere in bocca
- infiammazione del pancreas, del colon o dello stomaco
- disturbi gastrointestinali tra cui sanguinamento
- disturbi del fegato
- diarrea, costipazione, malessere (nausea), indigestione, perdita di appetito, flatulenza.

Disturbi del sistema nervoso quali:

- sensazione di capogiro, sonnolenza o parestesia
- tremori, spasmi muscolari, convulsioni
- sensazione di ansia o depressione, alterazione dell'umore o del pensiero.

Disturbi del cuore e dei vasi sanguigni quali:

- alterazioni della pressione del sangue, accelerazione del battito cardiaco e dilatazione dei vasi sanguigni.

Disturbi polmonari quali:

- polmonite, bronchite
- riduzione del respiro, tosse che può essere dovuta a bronchiectasie (condizione in cui le vie aeree subiscono una dilatazione anomala) o fibrosi polmonare (cicatizzazione del tessuto polmonare). Parli con il medico se sviluppa tosse persistente o respiro corto
- accumulo di liquido nei polmoni o nel torace
- sinusite.

Altri disturbi quali:

- perdita di peso, gotta, glicemia elevata, sanguinamenti, formazione di lividi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o l'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Myclausen

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister (EXP) e sul cartone (Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti nessun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come gettare via i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Myclausen

Il principio attivo è micofenolato mofetile.

Ogni singola compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina, povidone (K-30), carbossimetilcellulosa sodica reticolata, magnesio stearato

Film di rivestimento:

Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato), biossido di titanio (E 171), Macrogol 3000, talco

Descrizione dell'aspetto di Myclausen e contenuto della confezione

Compresse rivestite con film di forma rotonda e colore bianco.

Myclausen 500 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister in PVC-alluminio contenenti 10 compresse. Ogni scatola contiene 50 o 150 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Produttore

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/YYYY}

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

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Myclausen 250 mg capsule rigide micofenolato mofetile

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della loro malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Myclausen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Myclausen
3. Come prendere Myclausen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Myclausen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Myclausen e a cosa serve

Myclausen contiene micofenolato mofetile.

- Questo fa parte di un gruppo di medicinali denominati “immunosoppressori”. Myclausen si usa per impedire il rigetto da parte dell'organismo di un organo trapiantato.

- Rene, cuore o fegato.

Myclausen deve essere usato in associazione con altri medicinali:

- ciclosporina e corticosteroidi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Myclausen

AVVERTENZA

Il micofenolato causa difetti congeniti e aborto spontaneo. Se lei è una donna in grado di avere figli deve presentare un test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare il trattamento e seguire i consigli del medico in merito alla contraccezione.

Il medico parlerà con lei e le consegnerà informazioni scritte, in particolare sugli effetti del micofenolato sul nascituro. Legga attentamente le informazioni e segua le istruzioni.

Se non comprende pienamente tali istruzioni chiedi al medico di spiegargliele di nuovo prima di prendere micofenolato. Legga anche le informazioni all'interno di questo paragrafo ai punti “Avvertenze e precauzioni” e “Gravidanza e allattamento”.

Non prenda Myclausen

- se è allergico al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è una donna in grado di avere figli e non ha presentato un test di gravidanza con esito negativo prima della prima prescrizione, poiché il micofenolato causa difetti congeniti e aborto spontaneo se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza
- se non sta utilizzando alcun metodo contraccettivo efficace (vedere Gravidanza, contraccezione e allattamento)
- se sta allattando con latte materno.

Non prenda questo medicinale se una qualsiasi delle condizioni sopracitate la riguarda. Se ha qualche

dubbio, parli con il medico o con il farmacista prima di assumere Myclausen.

Avvertenze e precauzioni

Parli immediatamente con il medico prima di iniziare il trattamento con Myclausen:

- se ha più di 65 anni, in quanto potrebbe avere un aumentato rischio di sviluppare eventi avversi come alcune infezioni virali, sanguinamento gastrointestinale ed edema polmonare rispetto ai pazienti più giovani
- in caso di segni di infezione come febbre o mal di gola.
- in caso di formazione di lividi o emorragie inattese.
- se ha mai sofferto di un disturbo digestivo, ad esempio un'ulcera gastrica.
- se sta pianificando una gravidanza o se è iniziata una gravidanza mentre lei o il suo partner è in trattamento con Myclausen.
- se soffre di una carenza enzimatica ereditaria come la sindrome di Lesch-Nyhan e Kelley-Seegmiller

Se nota uno dei suddetti segni o sintomi o ha dubbi, parli immediatamente con il medico prima di iniziare il trattamento con Myclausen.

Effetti della luce solare

Myclausen abbassa le difese dell'organismo determinando un maggior rischio di tumore alla pelle. Limiti l'esposizione al sole e ai raggi UV:

- l'uso di indumenti protettivi che le coprono la testa, il collo, le braccia e le gambe
- l'uso di prodotti con fattore di protezione elevato.

Bambini

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni perché sulla base dei dati limitati di sicurezza ed efficacia per questo gruppo di età non è possibile formulare raccomandazioni sulla dose.

Altri medicinali e Myclausen

Parli con il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica e i medicinali a base di erbe. Myclausen può infatti alterare l'attività di altri medicinali. Anche altri medicinali possono alterare l'attività di Myclausen.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali prima di prendere Myclausen:

- azatioprina o altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario (prescritti dopo un trapianto d'organo)
- colestiramina (utilizzata per trattare il colesterolo elevato)
- rifampicina (un antibiotico utilizzato per prevenire e trattare le infezioni come la tubercolosi (TB))
- antiacidi o inibitori della pompa protonica (utilizzati per problemi di acidità nello stomaco come un'indigestione)
- leganti dei fosfati (utilizzati in pazienti con compromissione renale cronica per ridurre il fosfato assorbito dal sangue)
- antibiotici (utilizzati per trattare le infezioni batteriche)
- isavuconazolo (utilizzato per trattare le infezioni fungine (micosi))
- telmisartan (utilizzato per trattare l'ipertensione).

Vaccini

Se deve sottoporsi a una vaccinazione (vaccino vivo) durante il trattamento con Myclausen, informi prima il medico o il farmacista. Il medico le consiglierà quale vaccino è indicato per lei.

Lei non deve donare il sangue durante il trattamento con Myclausen e per almeno 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Gli uomini non devono donare lo sperma durante il trattamento con Myclausen e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Myclausen con cibi e bevande

Il consumo di cibi e bevande non ha alcun effetto sul trattamento con Myclausen.

Contracezione nelle donne che prendono Myclausen

Se è una donna in grado di iniziare una gravidanza deve usare un metodo contraccettivo efficace con Myclausen. Con ciò si intende:

- prima di iniziare a prendere Myclausen
- durante l'intero trattamento con Myclausen
- per 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Myclausen.

Parli con il medico circa la modalità contraccettiva più adatta a lei. Questo dipenderà dalla situazione individuale. L'uso di due metodi contraccettivi è preferibile per ridurre il rischio di una gravidanza indesiderata. **Contatti il medico appena possibile se ritiene che il contraccettivo usato potrebbe non essere stato efficace o se ha dimenticato di prendere la pillola anticoncezionale.**

Non può iniziare una gravidanza se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:

- è in menopausa, cioè ha almeno 50 anni di età e l'ultimo ciclo mestruale risale a più di un anno fa (se il suo ciclo mestruale si è interrotto poiché si è sottoposta ad un trattamento antitumorale, vi è ancora la possibilità che lei possa iniziare una gravidanza).
- le tube di Falloppio ed entrambe le ovaie sono state asportate chirurgicamente (salpingo-ovariectomia bilaterale).
- l'utero è stato asportato chirurgicamente (isterectomia)
- le sue ovaie non funzionano più (insufficienza ovarica prematura, che è stata confermata da uno specialista ginecologo).
- è nata con una delle seguenti rare condizioni rare che rendono impossibile una gravidanza: genotipo XY, sindrome di Turner o agenesia uterina.
- è una bambina o un'adolescente che non ha ancora avuto il primo ciclo mestruale.

Contracezione negli uomini che assumono Myclausen

Sebbene i dati clinici disponibili non indichino un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei laddove il padre assume micofenolato, tale rischio non può essere completamente escluso. Come precauzione, pertanto, a lei e alla sua partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con Myclausen.

Se sta pianificando una gravidanza, parli con il suo medico riguardo ai potenziali rischi e alle terapie alternative.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei dei rischi in caso di gravidanza e dei trattamenti alternativi a cui può sottoporsi per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato se:

- sta pianificando una gravidanza
- salta o pensa di aver saltato un ciclo mestruale, se ha un sanguinamento mestruale insolito o se sospetta una gravidanza
- ha avuto rapporti sessuali senza usare metodi contraccettivi efficaci.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con micofenolato, deve informare immediatamente il medico. In ogni caso, continui a prendere Myclausen fino a quando non si recherà dal medico.

Gravidanza

Il micofenolato causa molto frequentemente aborto (50%) e gravi difetti congeniti (23-27%) nel nascituro. I difetti congeniti segnalati comprendono anomalie delle orecchie, degli occhi, del viso (cheiloschisi/palatoschisi), dello sviluppo delle dita, del cuore, dell'esofago (organo tubolare che collega la gola e lo stomaco), dei reni e del sistema nervoso (per esempio spina bifida [dove le ossa della spina dorsale non sono perfettamente sviluppate]). Il bambino potrebbe avere uno o più di tali difetti.

Se lei è una donna in grado di avere figli deve presentare un test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare il trattamento e seguire i consigli del medico in merito alla contraccezione. Il medico potrebbe richiedere più di un test per assicurarsi che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento.

•

Allattamento

Non assuma Myclausen se sta allattando con latte materno. Piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Myclausen altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari. Se si sente assonnato, intontito o confuso, si rivolga al medico o all'infermiere e non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari fino a quando non si sentirà meglio.

Myclausen contiene sodio

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

3. Come prendere Myclausen

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La quantità che deve assumere dipende dal tipo di trapianto che ha ricevuto. Le dosi usuali sono indicate sotto. Il trattamento continuerà finché necessiterà di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato.

Trapianto renale

Adulti

- La prima dose viene somministrata entro i 3 giorni successivi all'intervento di trapianto.
- La dose giornaliera è di 8 capsule (2 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni separate.
- Assuma 4 capsule la mattina e 4 capsule la sera.

Bambini di età compresa tra 2 e 18 anni

- La dose da somministrare dipenderà dalla superficie corporea del bambino.
- Il medico deciderà la dose più adeguata sulla base dell'altezza e del peso del bambino (superficie corporea - misurata in metri quadri o "m²"). La dose raccomandata è di 600 mg/m² somministrati due volte al giorno.

Trapianto cardiaco

Adulti

- La prima dose viene somministrata entro i 5 giorni dall'intervento di trapianto.
- La dose giornaliera è di 12 capsule (3 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni.
- Assuma 6 capsule la mattina e 6 capsule la sera.

Bambini:

- Non vi sono informazioni sull'uso di Myclausen in bambini con un trapianto cardiaco.

Trapianto di fegato

Adulti

- La prima dose di Myclausen orale le sarà somministrata almeno 4 giorni dopo l'intervento di trapianto e quando sarà in grado di deglutire medicinali per via orale.
- La dose giornaliera è di 12 capsule (3 g di medicinale), suddivise in 2 somministrazioni separate.
- Assuma 6 capsule la mattina e 6 capsule la sera.

Bambini

- Non vi sono informazioni sull'uso di Myclausen in bambini con un trapianto di fegato.

Come prendere Myclausen

- Deglutisca le capsule intere con un bicchiere d'acqua
- Non rompa o frantumi le capsule
- Non prenda le capsule rotte o aperte.

Faccia attenzione a evitare il contatto tra polvere fuoriuscita dalle capsule danneggiate gli occhi o la bocca.

- In tal caso,, sciacqui con abbondante acqua corrente.

Faccia attenzione a evitare il contatto tra polvere fuoriuscita dalle capsule danneggiate la pelle.

- In tal caso, lavi accuratamente la zona con acqua e sapone.

Se prende più Myclausen di quanto deve

Se prende più Myclausen di quanto deve, informi il medico o vada in ospedale immediatamente. Faccia altrettanto se qualcun altro accidentalmente assume il medicinale. Porti la confezione del medicinale con sé.

Se dimentica di prendere Myclausen

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda appena se ne ricorda, quindi continui ad assumerlo come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Myclausen

Non smetta di prendere Myclausen a meno che lo prescriva il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe aumentare il rischio di rigetto dell'organo trapiantato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Parli immediatamente con il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi potrebbe avere bisogno di trattamento medico urgente:

- presenta segni di infezione come febbre o mal di gola
- presenta formazione di lividi o emorragie inattese
- presenta eruzione cutanea, gonfiore del viso, labbra, lingua o gola, con difficoltà a respirare – potrebbe avere una grave reazione allergica al medicinale (come anafilassi, angioedema).

Problemi comuni

Alcuni dei disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi o dei globuli rossi nel sangue, infezioni e vomito. Il medico effettuerà regolari analisi del sangue per verificare eventuali alterazioni:

- del numero delle cellule del sangue o dei segni di infezione.

I bambini possono avere maggior probabilità degli adulti di sviluppare alcuni effetti indesiderati. Questi comprendono diarrea, infezioni e diminuzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi nel sangue.

Combattere le infezioni

Myclausen abbassa le difese dell'organismo per impedire il rigetto del trapianto. Di conseguenza, l'organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. Questo significa che potrebbe andare incontro più frequentemente ad infezioni.

Queste infezioni, ad esempio infezioni a carico del cervello, della pelle, della bocca, dello stomaco e dell'intestino, dei polmoni e dell'apparato urinario.

Tumori del sistema linfatico e della pelle

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo (immunosoppressori), un piccolissimo numero di pazienti in terapia con Myclausen ha sviluppato tumori del sistema linfatico e della pelle.

Effetti indesiderati di carattere generali

Potrebbe presentare effetti indesiderati riguardanti l'organismo in generale. Questi comprendono gravi reazioni allergiche (come anafilassi, angioedema), febbre, sensazione di spossatezza, disturbi del sonno, dolori (allo stomaco, al torace, ai muscoli o alle articolazioni), mal di testa, sintomi influenzali e gonfiore.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Disturbi della pelle quali:

- acne, herpes labiale, herpes zoster, ipertrofia cutanea, perdita dei capelli, eruzioni cutanea e prurito.

Disturbi dell'apparato urinario quali:

- presenza di sangue nelle urine.

Disturbi dell'apparato digerente e della bocca quali:

- gonfiore delle gengive e ulcere in bocca
- infiammazione del pancreas, del colon o dello stomaco
- disturbi gastrointestinali tra cui sanguinamento
- disturbi del fegato
- diarrea, costipazione, malessere (nausea), indigestione, perdita di appetito, flatulenza.

Disturbi del sistema nervoso quali:

- sensazione di capogiro, sonnolenza o parestesie
- tremori, spasmi muscolari, convulsioni
- sensazione di ansia o depressione, alterazione dell'umore e del pensiero.

Disturbi del cuore e dei vasi sanguigni quali:

- alterazioni della pressione del sangue, accelerazione del battito cardiaco e dilatazione dei vasi sanguigni.

Disturbi polmonari quali:

- polmonite, bronchite
- riduzione del respiro, tosse che può essere dovuta a bronchiectasie (condizione in cui le vie aeree subiscono una dilatazione anomala) o fibrosi polmonare (cicatizzazione del tessuto polmonare). Parli con il medico se sviluppa tosse persistente o respiro corto
- accumulo di liquido nei polmoni o nel torace
- sinusite.

Altri disturbi quali:

- perdita di peso, gotta, glicemia elevata, sanguinamenti, e formazione di lividi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Myclausen

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister (EXP) e sul cartone (Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Il medicinale deve essere conservato ad una temperatura inferiore a 30 °C.

Non getti nessun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come gettare via i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Myclausen

Il principio attivo è micofenolato mofetile. Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

Gli altri ingredienti sono:

Contenuto della capsula:

Microcristallina amido pre-gelatinato (mais), carbossimetilcellulosa sodica reticolata, povidone (K-30), magnesio stearato

Film di rivestimento:

gelatina, biossido di titanio (E 171)

Descrizione dell'aspetto di Myclausen e contenuto della confezione

Capsule bianche di forma oblunga.

Myclausen 250 mg capsule è disponibile in blister in PVC-alluminio contenenti 10 capsule. Ogni scatola contiene 100 o 300 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Produttore

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-1112

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/YYYY}

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC sullo PSUR(s) per il micofenolato mofetile, acido micofenolico, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura riguardanti l'escrezione dell'acido micofenolico nel latte umano, il PRAC ritiene che l'escrezione dell'acido micofenolico nel latte umano sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti micofenolato mofetile, acido micofenolico devono essere modificate di conseguenza.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del PRAC e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul micofenolato mofetile, acido micofenolico, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente micofenolato mofetile, acido micofenolico sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.