

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myfortic 180 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 180 mg di acido micofenolico (come micofenolato sodico).

Eccipiente con effetto noto:

Lattosio anidro: 45 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Comprese rivestite con film di forma rotonda, di colore verde giallastro, con angoli smussati con impresso su una facciata "C".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Myfortic è indicato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi, per la profilassi del rigetto acuto, in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Myfortic deve essere iniziato e continuato da medici specialisti adeguatamente qualificati in trapianti.

Posologia

La dose raccomandata è di 720 mg due volte al giorno (dose giornaliera 1440 mg). In termini di contenuto in acido micofenolico (MPA), questa dose di micofenolato sodico corrisponde ad 1 g di micofenolato mofetile assunto due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Per ulteriori informazioni sulla corrispondenza delle dosi terapeutiche di micofenolato sodico e di micofenolato mofetile, vedere paragrafi 4.4 e 5.2.

Nei pazienti con trapianto *de-novo* la somministrazione di Myfortic deve essere iniziata nelle 72 ore successive all'intervento di trapianto.

Speciali popolazioni

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sufficienti per documentare l'efficacia e la sicurezza di Myfortic nei bambini e negli adolescenti. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in pazienti pediatrici con trapianto di rene (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

La dose raccomandata nei pazienti anziani è di 720 mg due volte al giorno.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti che presentano un ritardo nella ripresa funzionale del rene dopo il trapianto non è necessario alcun adattamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Tuttavia i pazienti con una grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare < 25 ml•min⁻¹•1,73 m⁻²) devono essere attentamente controllati e la dose giornaliera di Myfortic non deve superare 1440 mg.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con trapianto di rene e grave compromissione epatica.

Trattamento durante episodi di rigetto

Non sono state osservate variazioni della farmacocinetica dell'acido micofenolico (MPA) durante episodi di rigetto dopo trapianto renale; non è quindi necessario modificare il dosaggio o interrompere la terapia con Myfortic.

Modo di somministrazione

Myfortic può essere preso ai pasti o lontano dai pasti. I pazienti possono scegliere una delle due modalità di assunzione ma dovranno mantenerla per tutto il periodo di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Myfortic non devono essere frantumate per mantenere integro il rivestimento enterico. Nei casi in cui la frantumazione delle compresse di Myfortic è necessaria, evitare l'inalazione della polvere o il contatto diretto della polvere con la pelle o le mucose. Se si verifica il contatto, lavarsi accuratamente con acqua e sapone; risciacquare gli occhi con sola acqua naturale. Ciò a causa degli effetti teratogeni del micofenolato.

4.3 Controindicazioni

Myfortic non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato sodico, all'acido micofenolico, al micofenolato mofetile o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Myfortic non deve essere usato in donne che allattano e in donne in età fertile che non stanno usando metodi contraccettivi altamente efficaci e non deve essere iniziato senza l'esito di un test di gravidanza in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Myfortic non deve essere usato in gravidanza a meno che non ci sia un idoneo trattamento alternativo per prevenire il rigetto d'organo (vedere paragrafo 4.6).

Myfortic non deve essere somministrato a donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva basata su una combinazione di farmaci, comprendente Myfortic, hanno un rischio aumentato di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra essere correlato all'intensità e alla durata del trattamento immunosoppressivo piuttosto che all'uso di uno specifico prodotto. Come avvertenza di carattere generale, allo scopo di ridurre il rischio di tumore della pelle, è necessario limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV mediante l'uso di indumenti protettivi e di creme solari con un elevato fattore di protezione.

I pazienti trattati con Myfortic devono essere istruiti in merito alla necessità di riferire immediatamente qualsiasi segno di infezione o la presenza di ematomi imprevisti, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, incluso Myfortic, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), di infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche sono comprese la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso dovute ad un elevato carico immunodepressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che i medici devono prendere in considerazione durante la diagnosi differenziale in pazienti immunodepressi con funzione renale in peggioramento o con sintomi neurologici.

Vi sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti in trattamento con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da derivati del MPA a un immunosoppressore alternativo ha portato al ritorno alla normalità dei livelli sierici di IgG. Nei pazienti in trattamento con Myfortic che sviluppano infezioni ricorrenti si devono misurare le immunoglobuline sieriche. In casi di ipogammaglobulinemia clinicamente rilevante persistente si deve prendere in considerazione un intervento clinico adeguato tenendo conto dei potenti effetti citostatici dell'acido micofenolico sui linfociti T e B.

Vi sono state segnalazioni di bronchiectasia in pazienti trattati con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da derivati del MPA ad un altro immunosoppressore ha portato a miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasia può essere collegato all'ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Vi sono state anche segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i pazienti che sviluppano sintomi respiratori persistenti, come tosse e dispnea, siano studiati per qualsiasi evidenza di malattia polmonare interstiziale sottostante.

E' stata riportata riattivazione dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV) in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso i derivati dell'acido micofenolico (MPA) Myfortic e il micofenolato mofetile (MMF). Si raccomanda di monitorare i pazienti infetti per i segni clinici e di laboratorio dell'infezione attiva da HBV o HCV.

In pazienti trattati con derivati dell'acido micofenolico (che includono micofenolato mofetile e micofenolato sodico) in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui i derivati dell'acido micofenolico hanno indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia. Le modifiche al trattamento con Myfortic nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Myfortic devono essere controllati per la comparsa di disturbi ematici (es.: neutropenia o anemia – vedere paragrafo 4.8), che può essere collegata allo stesso acido micofenolico, ai farmaci concomitanti, ad infezioni virali o a combinazioni di queste cause. I pazienti trattati con Myfortic devono pertanto effettuare un esame emocromocitometrico completo ogni settimana durante il primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e terzo mese e poi mensilmente fino al termine del primo anno di terapia. In caso di disturbi ematici (es: neutropenia con conta assoluta dei neutrofili $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ o anemia) può essere opportuno interrompere o sospendere il trattamento con Myfortic.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con acido micofenolico, le vaccinazioni possono essere meno efficaci, mentre devono essere evitate le vaccinazioni con vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5). La vaccinazione antinfluenzale può comunque essere utile; i medici devono fare riferimento alle linee guida nazionali per la vaccinazione antiinfluenzale.

Poiché i derivati dell'acido micofenolico sono stati associati ad una aumentata incidenza di eventi avversi a carico del sistema digestivo, compresi casi non frequenti di ulcera del tratto gastrointestinale, di emorragia e di perforazione, Myfortic deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie gravi in fase attiva del sistema digestivo.

Si raccomanda di non somministrare Myfortic contemporaneamente ad azatioprina in quanto non è stata studiata la somministrazione contemporanea di questi farmaci.

A causa del diverso profilo farmacocinetico, l'acido micofenolico (come sale sodico) ed il micofenolato mofetile non devono essere scambiati tra di loro o sostituiti in modo indiscriminato. Myfortic è stato somministrato in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi.

L'esperienza di somministrazione del farmaco con terapie di induzione come la globulina antilinfociti-T o basiliximab è limitata. L'efficacia e la sicurezza di Myfortic in associazione ad altri agenti immunosoppressori (per esempio il tacrolimus) non sono state studiate.

Myfortic contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-Lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

La somministrazione di Myfortic in concomitanza a farmaci che interferiscono con la circolazione enteroepatica, come ad esempio la colestiramina ed il carbone attivo, può risultare in una esposizione sistemica al MPA al di sotto dei livelli terapeutici e conseguentemente in una minore efficacia.

Myfortic è un inibitore dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH). Per questa ragione non deve essere utilizzato in 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.

La terapia con Myfortic non deve essere iniziata prima dell'ottenimento di un test di gravidanza negativo. Prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per le sei settimane successive all'interruzione, deve essere utilizzato un efficace metodo di contraccezione (vedere paragrafo 4.6).

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45-49%) e malformazioni congenite (percentuale stimata del 23-27%) a seguito dell'esposizione a micofenolato mofetile durante la gravidanza. Pertanto Myfortic è controindicato in gravidanza a meno che non ci siano trattamenti alternativi adeguati per prevenire il rigetto del trapianto. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere informate sui rischi e seguire le raccomandazioni fornite al paragrafo 4.6 (es. metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con Myfortic. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al feto, nonché la necessità di una contraccezione efficace e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui ci sia la possibilità di una gravidanza.

Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

Alla luce di solide evidenze cliniche che mostrano un rischio elevato di aborto e di malformazioni congenite quando il micofenolato mofetile è utilizzato durante la gravidanza, devono essere adottate tutte le azioni possibili per evitare la gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo affidabile di contraccezione (paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia, a meno che il metodo contraccettivo scelto non sia l'astinenza. Sono preferibili due metodi complementari di contraccezione concomitanti per minimizzare la possibilità di insuccesso della contraccezione e di una gravidanza indesiderata.

Per consigli sulla contraccezione per l'uomo, vedere paragrafo 4.6.

Materiali educazionali

Per aiutare i pazienti a evitare l'esposizione del feto al micofenolato e per fornire ulteriori importanti informazioni di sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiali educazionali agli operatori sanitari. I materiali educazionali rinforzeranno le avvertenze sulla teratogenicità di micofenolato e forniranno consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e guida sulla necessità di effettuare il test di gravidanza. Le informazioni complete per il paziente sul rischio teratogeno e i metodi di prevenzione della gravidanza devono essere fornite dal medico alle donne in età fertile e, se pertinente, ai pazienti di sesso maschile.

Precauzioni addizionali

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono state riportate le seguenti interazioni tra acido micofenolico e altri medicinali:

Aciclovir e Ganciclovir

La potenziale mielosoppressione in pazienti che assumono Myfortic in associazione ad aciclovir o ganciclovir non è stata studiata. Se Myfortic viene somministrato in associazione ad aciclovir/ganciclovir, si può prevedere un aumento dei livelli di MPAG (metabolita glucuronato dell'acido micofenolico) e di aciclovir/ganciclovir, probabilmente in seguito ad una competizione per il meccanismo di secrezione tubulare. E' improbabile che le modifiche della farmacocinetica di MPAG abbiano una rilevanza clinica nei pazienti con adeguata funzionalità renale. In presenza di compromissione renale, esiste un potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di MPAG e di aciclovir/ganciclovir; in questo caso i pazienti devono essere attentamente controllati e si devono seguire le raccomandazioni relative alla dose di aciclovir/ganciclovir.

Gastroprotettori:

Antiacidi a base di magnesio e alluminio:

Si è osservata una diminuzione dell'AUC e del C_{max} dell'acido micofenolico, rispettivamente del 37% e del 25% circa, quando Myfortic è somministrato in associazione ad una singola dose di antiacido a base di magnesio-alluminio. Gli antiacidi a base di magnesio-alluminio possono essere utilizzati saltuariamente per il trattamento di dispepsia occasionale. Tuttavia l'uso cronico giornaliero di antiacidi a base di magnesio-alluminio in associazione a Myfortic non è raccomandato per la loro potenzialità di diminuire l'esposizione all'acido micofenolico e ridurne conseguentemente l'efficacia.

Inibitori di pompa protonica:

In volontari sani non si sono osservate modifiche della farmacocinetica di MPA dopo somministrazione concomitante di Myfortic e pantoprazolo alla dose di 40 mg due volte al giorno nei quattro giorni precedenti. Non sono disponibili dati su altri inibitori di pompa protonica somministrati ad alte dosi.

Contraccettivi orali

Gli studi di interazione condotti con MMF (micofenolato mofetile) ed i contraccettivi orali non hanno evidenziato interazioni tra questi farmaci. In base al profilo metabolico del MPA, non sono prevedibili interazioni tra Myfortic ed i contraccettivi orali.

Colestiramina e farmaci che si legano agli acidi biliari

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di farmaci o terapie che possono legarsi agli acidi biliari, come i sequestranti degli acidi biliari o il carbone attivo per via orale, a causa della loro potenzialità di diminuire l'esposizione al MPA e quindi di ridurre l'efficacia di Myfortic.

Ciclosporina

La farmacocinetica della ciclosporina, studiata in pazienti stabili con trapianto renale stabile, non è stata influenzata dalla somministrazione del dosaggio di Myfortic allo stato stazionario. E' noto viceversa che la somministrazione di ciclosporina in concomitanza con micofenolato mofetile, riduce l'esposizione all'acido micofenolico. Si ritiene pertanto che la ciclosporina, somministrata con Myfortic, possa analogamente diminuire le concentrazioni ematiche di acido micofenolico (circa del 20%, in base ai dati ottenuti con micofenolato mofetile) ma la precisa entità di questa diminuzione non è nota in quanto questa interazione non è stata studiata. Tuttavia, poiché tutti gli studi di efficacia sono stati condotti in combinazione con ciclosporina, questa interazione non modifica la posologia raccomandata di Myfortic. Se il trattamento con ciclosporina viene interrotto o sospeso, è necessario rivalutare il dosaggio di Myfortic in funzione del regime immunosoppressivo.

Tacrolimus

In uno studio clinico cross-over sulla calcineurina in pazienti stabili con trapianto di rene è stata misurata la farmacocinetica di Myfortic allo stato stazionario, durante il trattamento sia con Neoral che con tacrolimus. Il valore medio dell'AUC dell'acido micofenolico è risultato maggiore del 19% (IC 90%: -3, +47) mentre il valore medio dell'AUC del metabolita MPAG (glucuronide fenolico dell'acido micofenolico) è risultato inferiore di circa il 30% (IC 90%: 16, 42) durante il trattamento con tacrolimus rispetto a Neoral. Inoltre la variabilità nell'AUC dell'acido micofenolico osservata intra-soggetti è risultata doppia dopo il passaggio da trattamento con Neoral a trattamento con tacrolimus. I clinici devono tenere in considerazione sia l'aumento nell'AUC dell'acido micofenolico sia la variabilità, e l'aggiustamento della dose di Myfortic deve essere dettato dalla situazione clinica. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico quando si pianifica il passaggio dal trattamento con un inibitore della calcineurina ad un altro.

Vaccini vivi attenuati

I vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria compromessa. La risposta anticorpale verso vaccini di altri tipi può essere diminuita.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con Myfortic si deve evitare la gravidanza. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo affidabile di contraccezione (paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia, a meno che il metodo contraccettivo scelto non sia l'astinenza. Due metodi complementari di contraccezione concomitanti sono preferibili.

Gravidanza

Myfortic è controindicato in gravidanza a meno che non ci sia nessun trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Il trattamento non deve essere iniziato senza l'esito di un test di gravidanza in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

Le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili devono essere informate sull'aumento del rischio di perdita della gravidanza e malformazioni congenite all'inizio del trattamento e devono essere consigliate sulla prevenzione e pianificazione di una gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con Myfortic, le donne in età fertile devono avere due test di gravidanza su siero o urine con una sensibilità di almeno 25mUI/mL con esito negativo per escludere l'esposizione involontaria dell'embrione al micofenolato. Si raccomanda che il secondo test venga effettuato 8 – 10 giorni dopo il primo. Per trapianti da donatori deceduti, nel caso non sia possibile effettuare i due test 8 – 10 giorni prima dell'inizio del trattamento (per i tempi di disponibilità dell'organo da trapiantare), si deve effettuare un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio del trattamento e un ulteriore test 8 – 10 giorni dopo. I test di gravidanza devono essere ripetuti in base alle necessità cliniche (es. dopo ogni segnalazione di interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere informate di consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo, con un aumento del rischio di aborti spontanei e malformazioni congenite in caso di esposizione al medicinale durante la gravidanza:

- Sono stati anche riportati aborti spontanei nel 45-49% delle donne in gravidanza esposte a micofenolato mofetile, rispetto a un tasso riportato compreso tra il 12 e il 33% nelle pazienti sottoposte a trapianto d'organo solido trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile.
- In base a quanto segnalato in letteratura, si sono verificate 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 trattati con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

Malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple, sono state osservate dopo la commercializzazione in bambini di pazienti di sesso femminile esposte a micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le seguenti malformazioni sono state più frequentemente riportate:

- 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.

Inoltre vi sono state segnalazioni isolate delle seguenti malformazioni:

- Microftalmia;
- Cisti congenita del plesso coroideo;
- Agenesia del setto pellucidum;
- Agenesia del nervo olfattivo.

Studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni o di aborto a seguito di esposizione paterna al micofenolato mofetile.

MPA è un potente teratogeno. Non è noto se MPA sia presente nello sperma. Calcoli basati su dati nell'animale mostrano che la massima quantità di MPA che potenzialmente potrebbe essere trasferita a una donna è così bassa che è improbabile che possa avere un effetto. Il micofenolato ha mostrato di essere genotossico in studi su animali a concentrazioni che eccedevano l'esposizione terapeutica nell'uomo solo così di poco che il rischio di effetti genotossici sulle cellule spermatiche non può essere completamente escluso.

Pertanto si raccomandano le seguenti misure cautelative: si raccomanda che i pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o le loro compagne usino una contraccezione efficace durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato. I pazienti di sesso maschile con potenziale riproduttivo devono essere informati e discutere con un operatore sanitario qualificato i rischi potenziali di generare un figlio.

Allattamento

Nel ratto l'acido micofenolico è escreto nel latte materno. Non è noto se Myfortic venga escreto anche nel latte umano, ma poiché l'acido micofenolico potrebbe potenzialmente causare gravi reazioni avverse nel lattante, la somministrazione di Myfortic è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con Myfortic nell'uomo per valutarne gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati osservati effetti fino alla dose di 40 mg/kg e 20 mg/kg rispettivamente (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Il meccanismo d'azione, il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si riferiscono alle reazioni avverse al farmaco osservate negli studi clinici.

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva costituita da una combinazione di farmaci, incluso l'acido micofenolico, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). Una malattia linfoproliferativa o un linfoma si è sviluppato in 2 pazienti *de-novo* (0,9%) ed in 2 pazienti in fase di mantenimento (1,3%) che hanno assunto Myfortic per un anno. Nello 0,9% dei pazienti *de-novo* e nell'1,8% dei pazienti in fase di mantenimento che hanno assunto Myfortic per un anno si è osservato un carcinoma cutaneo non melanoma; altri tipi di neoplasia sono stati osservati nello 0,5% dei pazienti *de-novo* e nello 0,6% dei pazienti in fase di mantenimento.

Infezioni opportunistiche

Il rischio di infezioni opportunistiche aumenta in tutti i pazienti sottoposti a trapianto, il rischio aumenta con il carico immunosoppressivo totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più comuni nei pazienti con trapianto renale *de-novo* trattati con Myfortic in associazione con altri immunosoppressori, osservati in studi clinici controllati di pazienti con trapianto renale, seguiti per 1 anno, sono state il CMV (citomegalovirus), la candidiasi e l'herpes simplex. Le infezioni da CMV (sierologia, viremia o malattia conclamata) sono state del 21,6% nei pazienti con trapianto renale *de novo* e dell'1,9% nei pazienti in terapia di mantenimento.

Anziani

In generale, i pazienti anziani possono essere soggetti ad un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione.

Altre reazioni avverse al farmaco

La seguente tabella 1 riporta le reazioni avverse con correlazione possibile o probabile a Myfortic, segnalate nell'ambito di studi clinici controllati in pazienti con trapianto di rene nei quali Myfortic veniva somministrato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi alla dose di 1440 mg/die per 12 mesi. La tabella è stata compilata secondo la classificazione MedDRA per classe di sistema organo.

Le reazioni avverse sono elencate secondo le categorie seguenti:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Molto raro	(< 1/10.000)

Tabella 1

Infezioni e infestazioni

Molto comune:		
Infezioni virali, batteriche e micotiche		Infezioni delle alte vie respiratorie, polmonite
Comune:		
Non comune:		Infezione della ferita, sepsi*, osteomielite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		
Non comune:		
Patologie del sistema emolinfopoieticoPapillo ma cutaneo*, basalioma*, sarcoma di Kaposi*, disordini linfoproliferativi, carcinoma a cellule squamose*		
Molto comune:		
Leucopenia	Comune:	Anemia, trombocitopenia
Non comune:		Linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune:		
Ipocalcemia, ipokaliemia, iperuricemia	Comune:	Iperkaliemia, ipomagnesemia
Non comune:		Anoressia, iperlipidemia, diabete mellito*, ipercolesterolemia*, ipofosfatemia
Disturbi psichiatrici		
Molto comune:		
Ansia	Non comune:	Sogni anomali*, senso di delusione*, insonnia*
Patologie del sistema nervoso		
Comune:		
Non comune: Capogiri, cefalea		Tremore
Patologie dell'occhio		
Non comune:		
Congiuntivite*, visione annebbiata*		
Patologie cardiache		

Non comune:	Tachicardia, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	
Molto comune:	Ipertensione
Comune:	Ipotensione
Non comune:	Linfocele*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Tosse, dispnea
Non comune:	Malattia polmonare interstiziale, congestione polmonare*, respiro sibilante*, edema polmonare*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea
Comune:	Distensione addominale, dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, gastrite, nausea, vomito
Non comune:	Tensione addominale, emorragia gastrointestinale, eruttazione, alitosi*, ileo*, ulcerazione delle labbra*, esofagite*, subileo*, alterazione del colore della lingua*, secchezza delle fauci*, malattia da reflusso gastroesofageo*, iperplasia gengivale*, pancreatite, ostruzione del dotto parotideo*, ulcera peptica*, peritonite*
Patologie epatobiliari	
Comune:	Alterazione dei parametri della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Acne, prurito
Non comune:	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia
Non comune:	Artrite*, dolore alla schiena*, crampi muscolari
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Aumento della creatinemia
Non comune:	Ematuria*, necrosi tubulare renale*, stenosi uretrale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Impotenza*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia, stanchezza, edema periferico, piressia
Non comune:	Malattia similinfluenzale, edema agli arti inferiori*, dolore, brividi*, sete*, debolezza*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune:	Contusione*

* evento riportato in un solo paziente (su 372).

Nota: I pazienti con trapianto di rene sono stati trattati con 1440 mg/die di Myfortic fino ad un anno. Il profilo delle reazioni avverse è simile nei pazienti *de-novo* e nella popolazione in terapia di mantenimento dopo trapianto, anche se l'incidenza delle reazioni avverse risulta essere minore in quest'ultima popolazione.

Dall'esperienza post-marketing, rash e agranulocitosi sono stati identificati come reazioni avverse.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state attribuite come effetto di classe ai derivati dell'acido micofenolico:

Infezioni ed infestazioni:

Infezioni gravi, potenzialmente fatali, comprese meningite, endocardite infettiva, tubercolosi e infezione da micobatteri atipici. In pazienti trattati con immunosoppressori, incluso Myfortic (vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati casi di nefropatia associata al virus BK così come casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Neutropenia, pancitopenia.

Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con derivati dell'acido micofenolico (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

E' stata riportata ipogammaglobulinemia in pazienti in trattamento con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Vi sono state segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. Vi sono state anche segnalazioni di bronchiectasia in combinazione con altri immunosoppressori.

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con i derivati dell'acido micofenolico. Queste alterazioni non sono comunque associate con un danno della funzionalità dei neutrofili. Queste alterazioni possono essere suggestive di un fenomeno di left shift di maturazione dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con Myfortic.

Patologie gastrointestinali:

Colite, gastrite da CMV, perforazione intestinale, ulcera gastrica, ulcera duodenale.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali:

Casi di aborto spontaneo sono stati riportati in pazienti esposte a micofenolato principalmente nel primo trimestre (vedere paragrafo 4.6).

Disturbi congeniti:

Malformazioni congenite sono state osservate dopo la commercializzazione in bambini di pazienti esposte a micofenolato in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggi intenzionali o accidentali con Myfortic anche se non tutti i pazienti hanno avuto eventi avversi correlati.

In quei casi di sovradosaggio per i quali sono stati riportati eventi avversi, gli eventi rientrano nell'ambito del profilo di sicurezza conosciuto della classe (principalmente discrasie ematiche, sepsi...) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sebbene la dialisi possa essere usata per eliminare il metabolita inattivo dell'acido micofenolico MPAG, non si ritiene che possa rimuovere quantità clinicamente significative della parte attiva di acido micofenolico. Ciò è dovuto principalmente all'elevato legame dell'acido micofenolico con le

proteine plasmatiche, pari al 97%. I farmaci sequestranti degli acidi biliari come la colestiramina, interferendo con il circolo enteroepatico dell'acido micofenolico, possono diminuire l'esposizione sistemica all'acido micofenolico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, codice ATC: L04 AA06.

L'acido micofenolico è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi; esso inibisce la via di sintesi *de-novo* del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. Essendo la proliferazione dei linfociti T e B criticamente dipendente dalla sintesi *de-novo* delle purine, a differenza di altri tipi di cellule che possono utilizzare un meccanismo alternativo, l'azione citostatica dell'acido micofenolico sui linfociti è più potente rispetto a quella esercitata su altri tipi cellulari.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato sodico è ampiamente assorbito. Coerentemente con le caratteristiche della formulazione gastroenterica, il t_{max} (tempo per raggiungere la massima concentrazione) dell'acido micofenolico è di circa 1,5 – 2 ore. Circa il 10% dei profili farmacocinetici determinati dopo la somministrazione del mattino hanno mostrato un prolungamento del valore di t_{max} , alcune volte di diverse ore, senza alcuna stimabile influenza sull'esposizione all'acido micofenolico nelle 24 ore.

In pazienti stabili con trapianto di rene in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina, l'assorbimento gastrointestinale dell'acido micofenolico è stato del 93% e la biodisponibilità assoluta del 72%. La farmacocinetica di Myfortic è risultata proporzionale alla dose e lineare nell'intervallo di dosi testate (180 - 2160 mg). La somministrazione di una dose singola di Myfortic (720 mg) con cibi ricchi di grassi (55 g di grassi, 1000 calorie) non ha modificato l'AUC (il parametro farmacocinetico più importante correlato con l'efficacia) dell'acido micofenolico rispetto alla somministrazione del farmaco in condizioni di digiuno; tuttavia, la C_{max} dell'acido micofenolico è risultata ridotta del 33%. Inoltre si è osservato un prolungamento medio dei valori di t_{lag} e di t_{max} di 3-5 ore, con valori di $t_{max} > 15$ ore in molti pazienti. L'effetto dell'assunzione di cibo sulla farmacocinetica di Myfortic può quindi portare ad una sovrapposizione dell'assorbimento da un intervallo di dose all'altro. Tuttavia questo effetto non ha mostrato alcuna significatività clinica.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido micofenolico allo stato stazionario è pari a 50 litri. Sia l'acido micofenolico che il suo metabolita glucuronato vengono legati fortemente alle proteine plasmatiche (rispettivamente 97% e 82%). La concentrazione di acido micofenolico libero può aumentare in condizioni che comportano una diminuzione dei siti di legame delle proteine (uremia, insufficienza epatica, ipoalbuminemia, uso concomitante di farmaci ad elevato potere di legame con le proteine plasmatiche). Ciò può portare ad un rischio maggiore di eventi avversi correlati all'acido micofenolico.

Biotrasformazione

L'acido micofenolico è metabolizzato dall'enzima glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'acido micofenolico (MPAG). MPAG è il principale metabolita dell'acido micofenolico e non ha alcuna attività biologica. Nei pazienti stabili in terapia con ciclosporina dopo trapianto di rene, circa il 28% della dose di Myfortic somministrata oralmente è metabolizzata a MPAG mediante il metabolismo presistemico. L'emivita di questo metabolita, più lunga di quella dell'acido micofenolico, è di circa 16 ore e la sua clearance di 0,45 L/h.

Eliminazione

L'emivita dell'acido micofenolico è di circa 12 ore e la clearance è di 8,6 l/ora. Anche se nelle urine sono presenti quantità trascurabili di acido micofenolico (<1,0%), esso viene eliminato principalmente nelle urine come MPAG. La quota di MPAG secreta nella bile è disponibile per la deconiugazione da parte della flora intestinale e l'acido micofenolico che si forma attraverso questo processo può essere quindi riassorbito. Circa 6–8 ore dopo la somministrazione di Myfortic è possibile infatti osservare un secondo picco di concentrazione dell'acido micofenolico, correlato al riassorbimento dell'acido micofenolico deconiugato. Nelle preparazioni a base di MPA, c'è ampia variabilità nei livelli di concentrazione plasmatica minima di MPA e quelli più alti ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) sono stati osservati al mattino in circa il 2% dei pazienti trattati con Myfortic. Tuttavia, durante gli studi, l'AUC allo steady state (0-12h) che è indicativo dell'esposizione complessiva, ha mostrato una minore variabilità rispetto a quello della concentrazione plasmatica minima (C_{trough}).

Farmacocinetica in pazienti sottoposti a trapianto renale in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina:

La seguente tabella 2 mostra i parametri farmacocinetici medi dell'acido micofenolico dopo somministrazione di Myfortic. Nel periodo immediatamente successivo al trapianto, i valori medi di AUC e di C_{max} dell'acido micofenolico sono stati circa la metà dei valori determinati sei mesi dopo il trapianto.

Tabella 2 Parametri farmacocinetici (media e DS) relativi a MPA dopo somministrazione orale di Myfortic in pazienti con trapianto di rene in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina.

Adulti 720 mg BID, dose multipla trattamento cronico (studio ERL B301) N=48	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g x hr/ml}$)
- 14 giorni dopo il trapianto	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
- 3 mesi dopo il trapianto	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
- 6 mesi dopo il trapianto	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adulti, 720 mg BID, dose multipla trattamento cronico 18 mesi dopo il trapianto (studio ERL B 302) N=18	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g x hr/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Popolazione pediatrica 450 mg/m ² dose singola (studio ERL 0106) N=16	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-∞ ($\mu\text{g x hr/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

(* valori mediani)

Compromissione renale

La farmacocinetica dell'acido micofenolico sembra non essere modificata dallo stadio di normale funzionalità renale fino all'insufficienza renale. Al contrario l'esposizione al metabolita MPAG aumenta con la diminuzione della funzionalità renale, e risulta essere circa 8 volte più elevata in presenza di anuria. La clearance dell'acido micofenolico e quella del metabolita MPAG non sono state influenzate dall'emodialisi. L'acido micofenolico libero può anche aumentare significativamente in condizioni di insufficienza renale, probabilmente a causa di una diminuzione del legame dell'acido micofenolico con le proteine plasmatiche in presenza di elevate concentrazioni ematiche di urea.

Compromissione epatica

La glucuronazione epatica dell'acido micofenolico è scarsamente alterata dalla presenza di patologie del parenchima epatico, come osservato in volontari con cirrosi alcolica. Gli effetti dell'epatopatia sul metabolismo del farmaco dipendono probabilmente dal tipo di patologia: un'epatopatia con

danno prevalente alle vie biliari, come la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo dell'acido micofenolico.

Popolazione pediatrica e adolescenti

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Myfortic nei bambini e negli adolescenti. Nella precedente tabella 2 vengono descritti i parametri farmacocinetici medi (DS) dell'acido micofenolico in pazienti pediatrici stabili di età compresa tra 5 e 16 anni con trapianto renale, in terapia immunosoppressiva con ciclosporina. L'AUC media dell'acido micofenolico alla dose di 450 mg/m² è risultata simile all'AUC determinata negli adulti trattati con Myfortic alla dose di 720 mg. La clearance apparente media dell'acido micofenolico è stata di circa 6,7 L/h/m².

Genere

Non ci sono differenze di genere clinicamente significative nella farmacocinetica di Myfortic.

Anziani

La farmacocinetica nell'anziano non è stata valutata con appropriati studi. L'esposizione dell'acido micofenolico sembra non variare in modo clinicamente significativo con l'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con micofenolato sodico nel ratto e nel topo, i principali organi colpiti sono stati il sistema emopoietico e quello linfoide. L'anemia aplastica, rigenerativa è stata identificata quale espressione di tossicità dose-limitante nei roditori esposti a MPA. La valutazione dei mielogrammi ha evidenziato una diminuzione marcata delle cellule eritroidi (normoblasti e eritroblasti policromatici), un'ipertrofia splenica dose dipendente e un aumento dell'ematopoiesi extra-midollare. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori rispetto a quelli osservati nell'ambito clinico in pazienti sottoposti a trapianto renale con la dose raccomandata di Myfortic pari a 1,44 g/die.

Nel cane sono stati osservati effetti gastrointestinali a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori rispetto a quelli osservati nell'ambito clinico con la dose raccomandata.

Il profilo tossicologico dell'acido micofenolico (come sale sodico) derivante dagli studi preclinici risulta quindi essere in linea con gli eventi avversi osservati negli studi clinici, che forniscono dati di sicurezza di maggior rilevanza per la popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

In tre test di genotossicità (saggio in vitro sul linfoma nel topo, sui micronuclei delle cellule V79 di criceto cinese e saggio in vivo sui micronuclei del midollo osseo nel topo), l'acido micofenolico ha evidenziato la possibilità di causare aberrazioni cromosomiche. E' possibile che gli effetti osservati siano correlati al meccanismo d'azione farmacodinamico, cioè l'inibizione della sintesi di nucleotidi in cellule sensibili. In altri test in vitro atti a valutare l'induzione di mutazioni genetiche l'acido micofenolico non ha mostrato attività genotossica.

L'acido micofenolico (come sale sodico) non è risultato cancerogeno nel ratto e nel topo. Negli studi di carcinogenesi condotti nell'animale la massima dose testata corrisponde ad un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) pari a circa 0,6 – 5 volte quella osservata in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con la dose raccomandata di Myfortic pari a 1,44 g/die.

L'acido micofenolico (come sale sodico), anche a dosi che hanno provocato tossicità generale ed embriotossicità, non ha alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi e femmine.

In uno studio di teratogenesi nel ratto con l'acido micofenolico (come sale sodico) alla dose di 1 mg/kg, sono state osservate malformazioni nella progenie, comprese anoftalmia, exencefalia ed ernia ombelicale. L'esposizione sistemica corrispondente a tale dose è pari a 0,05 volte l'esposizione clinica con la dose di Myfortic di 1,44 mg/die (vedere paragrafo 4.6).

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale nel ratto, l'acido micofenolico (come sale sodico) ha provocato ritardi nello sviluppo (riflesso pupillare anormale nella femmina e separazione del prepuzio nel maschio) alla dose massima di 3 mg/kg che induce anche malformazioni.

In un saggio *in vitro* di fototossicità 3T3 NRU l'acido micofenolico (come sale sodico) ha mostrato un potenziale fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Amido di mais
Povidone (K 30)
Crosopovidone
Lattosio anidro
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Ipromellosa ftalato
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di poliammide/alluminio/PVC/alluminio, ciascuno contenente 10 compresse, in quantità per scatola di 20, 50, 100, 120 o 250 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Al fine di mantenere integro il rivestimento enterico le compresse di Myfortic non devono essere frantumate (vedere paragrafo 4.2).

L'acido micofenolico ha dimostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.6).
Se fosse necessaria la frantumazione delle compresse di Myfortic, evitare l'inalazione o il diretto contatto della polvere con la pelle o con la membrana mucosa.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A
Largo Umberto Boccioni, 1
Origgio (Va)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

180 mg compresse gastroresistenti – 20 compresse AIC n.: 036511018
180 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse AIC n.: 036511020
180 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse AIC n.: 036511032
180 mg compresse gastroresistenti – 120 compresse AIC n.: 036511044
180 mg compresse gastroresistenti – 250 compresse AIC n.: 036511057

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 giugno 2005
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myfortic 360 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 360 mg di acido micofenolico (come micofenolato sodico).

Eccipiente con effetto noto:
Lattosio anidro: 90 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.
Comprese di forma ovale rivestite con film, di colore rosso arancio pallido, con impresso su una facciata "CT".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Myfortic è indicato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Myfortic deve essere iniziato e continuato da medici specialisti adeguatamente qualificati in trapianti.

Posologia

La dose raccomandata è di 720 mg due volte al giorno (dose giornaliera 1440 mg). In termini di contenuto in acido micofenolico (MPA), questa dose di micofenolato sodico corrisponde ad 1 g di micofenolato mofetile assunto due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Per ulteriori informazioni sulla corrispondenza delle dosi terapeutiche di micofenolato sodico e di micofenolato mofetile, vedere paragrafi 4.4 e 5.2.

Nei pazienti con trapianto *de-novo* la somministrazione di Myfortic deve essere iniziata nelle 72 ore successive all'intervento di trapianto.

Speciali popolazioni

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sufficienti per documentare l'efficacia e la sicurezza di Myfortic nei bambini e negli adolescenti. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in pazienti pediatrici con trapianto di rene (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

La dose raccomandata nei pazienti anziani è di 720 mg due volte al giorno.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti che presentano un ritardo nella ripresa funzionale del rene dopo il trapianto non è necessario alcun adattamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Tuttavia i pazienti con una grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) devono essere attentamente controllati e la dose giornaliera di Myfortic non deve superare 1440 mg.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con trapianto di rene e grave compromissione epatica.

Trattamento durante episodi di rigetto

Non sono state osservate variazioni della farmacocinetica dell'acido micofenolico (MPA) durante episodi di rigetto dopo trapianto renale; non è quindi necessario modificare il dosaggio o interrompere la terapia con Myfortic.

Modo di somministrazione

Myfortic può essere preso ai pasti o lontano dai pasti. I pazienti possono scegliere una delle due modalità di assunzione ma dovranno mantenerla per tutto il periodo di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Myfortic non devono essere frantumate per mantenere integro il rivestimento enterico. Nei casi in cui la frantumazione delle compresse di Myfortic è necessaria, evitare l'inalazione della polvere o il contatto diretto della polvere con la pelle o le mucose. Se si verifica il contatto, lavarsi accuratamente con acqua e sapone; risciacquare gli occhi con sola acqua naturale. Ciò a causa degli effetti teratogeni del micofenolato.

4.3 Controindicazioni

Myfortic non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità al micofenolato sodico, all'acido micofenolico, al micofenolato mofetile o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Myfortic non deve essere usato in donne che allattano e in donne in età fertile che non stanno usando metodi contraccettivi altamente efficaci e non deve essere iniziato senza l'esito di un test di gravidanza in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Myfortic non deve essere usato in gravidanza a meno che non ci sia un idoneo trattamento alternativo per prevenire il rigetto d'organo (vedere paragrafo 4.6).

Myfortic non deve essere somministrato a donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva basata su una combinazione di farmaci, comprendente Myfortic, hanno un rischio aumentato di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra essere correlato all'intensità e alla durata del trattamento immunosoppressivo piuttosto che all'uso di uno specifico prodotto. Come avvertenza di carattere generale, allo scopo di ridurre il rischio di tumore della pelle, è necessario limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV mediante l'uso di indumenti protettivi e di creme solari con un elevato fattore di protezione.

I pazienti trattati con Myfortic devono essere istruiti in merito alla necessità di riferire immediatamente qualsiasi segno di infezione o la presenza di ematomi impreveduti, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, incluso Myfortic, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), di infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche sono comprese la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso dovute ad un elevato carico immunodepressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che i medici devono prendere in considerazione durante la diagnosi differenziale in pazienti immunodepressi con funzione renale in peggioramento o con sintomi neurologici.

Vi sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti in trattamento con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da derivati del MPA a un immunosoppressore alternativo ha portato al ritorno alla normalità dei livelli sierici di IgG. Nei pazienti in trattamento con Myfortic che sviluppano infezioni ricorrenti si devono misurare le immunoglobuline sieriche. In casi di ipogammaglobulinemia clinicamente rilevante persistente si deve prendere in considerazione un intervento clinico adeguato tenendo conto dei potenti effetti citostatici dell'acido micofenolico sui linfociti T e B.

Vi sono state segnalazioni di bronchiectasia in pazienti trattati con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da derivati del MPA ad un altro immunosoppressore ha portato a miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasia può essere collegato all'ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Vi sono state anche segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i pazienti che sviluppano sintomi respiratori persistenti, come tosse e dispnea, siano studiati per qualsiasi evidenza di malattia polmonare interstiziale sottostante.

E' stata riportata riattivazione dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV) in pazienti trattati con immunosoppressori, incluso i derivati dell'acido micofenolico (MPA) Myfortic e il micofenolato mofetile (MMF). Si raccomanda di monitorare i pazienti infetti per i segni clinici e di laboratorio dell'infezione attiva da HBV o HCV.

In pazienti trattati con derivati dell'acido micofenolico (che includono micofenolato mofetile e micofenolato sodico) in associazione con altri farmaci immunosoppressivi sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). Il meccanismo con cui i derivati dell'acido micofenolico hanno indotto la PRCA non è noto. La PRCA può risolversi con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia. Le modifiche al trattamento con Myfortic nei pazienti trapiantati devono essere effettuate esclusivamente sotto un'appropriata supervisione clinica al fine di minimizzare il rischio di rigetto (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Myfortic devono essere controllati per la comparsa di disturbi ematici (es.: neutropenia o anemia – vedere paragrafo 4.8), che può essere collegata allo stesso acido micofenolico, ai farmaci concomitanti, ad infezioni virali o a combinazioni di queste cause. I pazienti trattati con Myfortic devono pertanto effettuare un esame emocromocitometrico completo ogni settimana durante il primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e terzo mese e poi mensilmente fino al termine del primo anno di terapia. In caso di disturbi ematici (es.: neutropenia con conta assoluta dei neutrofili $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ o anemia) può essere opportuno interrompere o sospendere il trattamento con Myfortic.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con acido micofenolico, le vaccinazioni possono essere meno efficaci, mentre devono essere evitate le vaccinazioni con vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5). La vaccinazione antinfluenzale può comunque essere utile; i medici devono fare riferimento alle linee guida nazionali per la vaccinazione antiinfluenzale.

Poiché i derivati dell'acido micofenolico sono stati associati ad una aumentata incidenza di eventi avversi a carico del sistema digestivo, compresi casi non frequenti di ulcera del tratto gastrointestinale, di emorragia e di perforazione, Myfortic deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie gravi in fase attiva del sistema digestivo.

Si raccomanda di non somministrare Myfortic contemporaneamente ad azatioprina in quanto non è stata studiata la somministrazione contemporanea di questi farmaci.

A causa del diverso profilo farmacocinetico, l'acido micofenolico (come sale sodico) ed il micofenolato mofetile non devono essere scambiati tra di loro o sostituiti in modo indiscriminato. Myfortic è stato somministrato in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi.

L'esperienza di somministrazione del farmaco con terapie di induzione come la globulina antilinfocitica T o basiliximab è limitata. L'efficacia e la sicurezza di Myfortic in associazione ad altri agenti immunosoppressori (per esempio il tacrolimus) non sono state studiate.

Myfortic contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp - lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

La somministrazione di Myfortic in concomitanza a farmaci che interferiscono con la circolazione enteroepatica, come ad esempio la colestiramina ed il carbone attivo, può risultare in una esposizione sistemica al MPA al di sotto dei livelli terapeutici e conseguentemente in una minore efficacia.

Myfortic è un inibitore dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH). Per questa ragione non deve essere utilizzato in 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.

La terapia con Myfortic non deve essere iniziata prima dell'ottenimento di un test di gravidanza negativo. Prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per le sei settimane successive all'interruzione, deve essere utilizzato un efficace metodo di contraccezione (vedere paragrafo 4.6).

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45-49%) e malformazioni congenite (percentuale stimata del 23-27%) a seguito dell'esposizione a micofenolato mofetile durante la gravidanza. Pertanto Myfortic è controindicato in gravidanza a meno

che non ci siano trattamenti alternativi adeguati per prevenire il rigetto del trapianto. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere informate sui rischi e seguire le raccomandazioni fornite al paragrafo 4.6 (es. metodi contraccettivi, test di gravidanza) prima, durante e dopo la terapia con Myfortic. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al feto, nonché la necessità di una contraccezione efficace e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui ci sia la possibilità di una gravidanza.

Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

Alla luce di solide evidenze cliniche che mostrano un rischio elevato di aborto e di malformazioni congenite quando il micofenolato mofetile è utilizzato durante la gravidanza, devono essere adottate tutte le azioni possibili per evitare la gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo affidabile di contraccezione (paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia; a meno che il metodo contraccettivo scelto non sia l'astinenza. Sono preferibili due metodi complementari di contraccezione concomitanti per minimizzare la possibilità di insuccesso della contraccezione e di una gravidanza indesiderata.

Per consigli sulla contraccezione per l'uomo, vedere paragrafo 4.6.

Materiali educazionali

Per aiutare i pazienti a evitare l'esposizione del feto al micofenolato e per fornire ulteriori importanti informazioni di sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiali educazionali agli operatori sanitari. I materiali educazionali rinforzeranno le avvertenze sulla teratogenicità di micofenolato e forniranno consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e guida sulla necessità di effettuare il test di gravidanza. Le informazioni complete per il paziente sul rischio teratogeno e i metodi di prevenzione della gravidanza devono essere fornite dal medico alle donne in età fertile e, se pertinente, ai pazienti di sesso maschile.

Precauzioni aggiuntive

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono state riportate le seguenti interazioni tra acido micofenolico e altri medicinali:

Aciclovir e Ganciclovir

La potenziale mielosoppressione in pazienti che assumono Myfortic in associazione ad aciclovir o ganciclovir non è stata studiata. Se Myfortic viene somministrato in associazione ad aciclovir/ganciclovir, si può prevedere un aumento dei livelli di MPAG (metabolita glucuronato dell'acido micofenolico) e di aciclovir/ganciclovir, probabilmente in seguito ad una competizione per il meccanismo di secrezione tubulare. E' improbabile che le modifiche della farmacocinetica di MPAG abbiano una rilevanza clinica nei pazienti con adeguata funzionalità renale. In presenza di compromissione renale, esiste un potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di MPAG e di aciclovir/ganciclovir; in questo caso i pazienti devono essere attentamente controllati e si devono seguire le raccomandazioni relative alla dose di aciclovir /ganciclovir.

Gastroprotettori:

Antiacidi a base di magnesio e alluminio:

Si è osservata una diminuzione dell'AUC e del C_{max} dell'acido micofenolico, rispettivamente del 37% e del 25% circa, quando Myfortic è somministrato in associazione ad una singola dose di antiacido a base di magnesio-alluminio. Gli antiacidi a base di magnesio-alluminio possono essere utilizzati saltuariamente per il trattamento di dispepsia occasionale. Tuttavia l'uso cronico giornaliero di antiacidi a base di magnesio-alluminio in associazione a Myfortic non è raccomandato per la loro potenzialità di diminuire l'esposizione all'acido micofenolico e ridurre conseguentemente l'efficacia.

Inibitori di pompa protonica:

In volontari sani non si sono osservate modifiche della farmacocinetica di MPA dopo somministrazione concomitante di Myfortic e pantoprazolo alla dose di 40 mg due volte al giorno nei quattro giorni precedenti. Non sono disponibili dati su altri inibitori di pompa protonica somministrati ad alte dosi.

Contraccettivi orali

Gli studi di interazione condotti con MMF (micofenolato mofetile) ed i contraccettivi orali non hanno evidenziato interazioni tra questi farmaci. In base al profilo metabolico del MPA, non sono prevedibili interazioni tra Myfortic ed i contraccettivi orali.

Colestiramina e farmaci che si legano agli acidi biliari

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di farmaci o terapie che possono legarsi agli acidi biliari, come i sequestranti degli acidi biliari o il carbone attivo per via orale, a causa della loro potenzialità di diminuire l'esposizione al MPA e quindi di ridurre l'efficacia di Myfortic.

Ciclosporina

La farmacocinetica della ciclosporina studiata in pazienti stabili con trapianto renale stabile, non è stata influenzata dalla somministrazione del dosaggio di Myfortic allo stato stazionario. E' noto viceversa che la somministrazione di ciclosporina in concomitanza con micofenolato mofetile, riduce l'esposizione all'acido micofenolico. Si ritiene pertanto che la ciclosporina, somministrata con Myfortic, possa analogamente diminuire le concentrazioni ematiche di acido micofenolico (circa del 20%, in base ai dati ottenuti con micofenolato mofetile) ma la precisa entità di questa diminuzione non è nota in quanto questa interazione non è stata studiata. Tuttavia, poiché tutti gli studi di efficacia sono stati condotti in combinazione con ciclosporina, questa interazione non modifica la posologia raccomandata di Myfortic. Se il trattamento con ciclosporina viene interrotto o sospeso, è necessario rivalutare il dosaggio di Myfortic in funzione del nuovo regime immunosoppressivo.

Tacrolimus

In uno studio clinico cross-over sulla calcineurina in pazienti stabili con trapianto di rene è stata misurata la farmacocinetica di Myfortic allo stato stazionario, durante il trattamento sia con Neoral che con tacrolimus. Il valore medio dell'AUC dell'acido micofenolico è risultato maggiore del 19% (IC 90%: -3, +47) mentre il valore medio dell'AUC del metabolita MPAG (glucuronide fenolico dell'acido micofenolico) è risultato inferiore di circa il 30% (IC 90%: 16, 42) durante il trattamento con tacrolimus rispetto a Neoral. Inoltre la variabilità nell'AUC dell'acido micofenolico osservata intra-soggetti è risultata doppia dopo il passaggio da trattamento con Neoral a trattamento con tacrolimus. I clinici devono tenere in considerazione sia l'aumento nell'AUC dell'acido micofenolico sia la variabilità, e l'aggiustamento della dose di Myfortic deve essere dettato dalla situazione clinica. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico quando si pianifica il passaggio dal trattamento con un inibitore della calcineurina ad un altro.

Vaccini vivi attenuati

I vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria compromessa. La risposta anticorpale verso vaccini di altri tipi può essere diminuita.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con Myfortic si deve evitare la gravidanza. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo affidabile di contraccezione (paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Myfortic, durante la terapia e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia, a meno che il metodo contraccettivo scelto non sia l'astinenza. Due metodi complementari di contraccezione concomitanti sono preferibili.

Gravidanza

Myfortic è controindicato in gravidanza a meno che non ci sia nessun trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Il trattamento non deve essere iniziato senza l'esito di un test di gravidanza in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

Le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili devono essere informate sull'aumento del rischio di perdita della gravidanza e malformazioni congenite all'inizio del trattamento e devono essere consigliate sulla prevenzione e pianificazione di una gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con Myfortic, le donne in età fertile devono avere due test di gravidanza su siero o urine con una sensibilità di almeno 25mUI/mL con esito negativo per escludere l'esposizione involontaria dell'embrione al micofenolato. Si raccomanda che il secondo test venga effettuato 8 – 10 giorni dopo il primo. Per trapianti da donatori deceduti, nel caso non sia possibile effettuare i due test 8 – 10 giorni prima dell'inizio del trattamento (per i tempi di disponibilità dell'organo da trapiantare), si deve effettuare un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio del trattamento e un ulteriore test 8 – 10 giorni dopo. I test di gravidanza devono essere ripetuti in base alle necessità cliniche (es. dopo ogni segnalazione di interruzione nella contraccettione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere informate di consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo, con un aumento del rischio di aborti spontanei e malformazioni congenite in caso di esposizione al medicinale durante la gravidanza:

- Sono stati riportati aborti spontanei nel 45-49% delle donne in gravidanza esposte a micofenolato mofetile, rispetto a un tasso riportato compreso tra il 12 e il 33% nelle pazienti sottoposte a trapianto d'organo solido trattate con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile.
- In base a quanto segnalato in letteratura, si sono verificate 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 trattati con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

Malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple, sono state osservate dopo la commercializzazione in bambini di pazienti di sesso femminile esposte a micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le seguenti malformazioni sono state più frequentemente riportate:

- 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.

Inoltre vi sono state segnalazioni isolate delle seguenti malformazioni:

- Microftalmia;
- Cisti congenita del plesso coroideo;
- Agenesia del setto pellucidum;
- Agenesia del nervo olfattivo.

Studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni o di aborto a seguito di esposizione paterna al micofenolato mofetile.

MPA è un potente teratogeno. Non è noto se MPA sia presente nello sperma. Calcoli basati su dati nell'animale mostrano che la massima quantità di MPA che potenzialmente potrebbe essere trasferita a una donna è così bassa che è improbabile che possa avere un effetto. Il micofenolato ha mostrato di

essere genotossico in studi su animali a concentrazioni che eccedevano l'esposizione terapeutica nell'uomo solo così di poco che il rischio di effetti genotossici sulle cellule spermatiche non può essere completamente escluso.

Pertanto si raccomandano le seguenti misure cautelative: si raccomanda che i pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o le loro compagne usino una contraccezione efficace durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato. I pazienti di sesso maschile con potenziale riproduttivo devono essere informati e discutere con un operatore sanitario qualificato i rischi potenziali di generare un figlio.

Allattamento

Nel ratto l'acido micofenolico è escreto nel latte materno. Non è noto se Myfortic venga escreto anche nel latte umano, ma poiché l'acido micofenolico potrebbe potenzialmente causare gravi reazioni avverse nel lattante, la somministrazione di Myfortic è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con Myfortic nell'uomo per valutarne gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati osservati effetti fino alla dose di 40 mg/kg e 20 mg/kg rispettivamente (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Il meccanismo d'azione, il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si riferiscono alle reazioni avverse al farmaco osservate negli studi clinici.

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva costituita da una combinazione di farmaci, incluso l'acido micofenolico, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). Una malattia linfoproliferativa o un linfoma si è sviluppato in 2 pazienti *de-novo* (0,9%) ed in 2 pazienti in fase di mantenimento (1,3%) che hanno assunto Myfortic per un anno. Nello 0,9% dei pazienti *de-novo* e nell'1,8% dei pazienti in fase di mantenimento che hanno assunto Myfortic per un anno, si è osservato un carcinoma cutaneo non melanoma; altri tipi di neoplasia sono stati osservati nello 0,5% dei pazienti *de-novo* e nello 0,6% dei pazienti in fase di mantenimento.

Infezioni opportunistiche

Il rischio di infezioni opportunistiche aumenta in tutti i pazienti sottoposti a trapianto, il rischio aumenta con il carico immunosoppressivo totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni opportunistiche più comuni nei pazienti con trapianto renale *de-novo* trattati con Myfortic in associazione con altri immunosoppressori, osservate in studi clinici controllati di pazienti con trapianto renale, seguiti per 1 anno, sono state il CMV (citomegalovirus), la candidiasi e l'herpes simplex. Le infezioni da CMV (sierologia, viremia o malattia conclamata) sono state del 21,6% nei pazienti con trapianto renale *de-novo* e del 1,9% nei pazienti in terapia di mantenimento.

Anziani

In generale, i pazienti anziani possono essere soggetti ad un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione.

Altre reazioni avverse al farmaco

La seguente tabella 1 riporta le reazioni avverse con correlazione possibile o probabile a Myfortic, segnalate nell'ambito di studi clinici controllati in pazienti con trapianto di rene nei quali Myfortic veniva somministrato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi alla dose di 1440 mg/die per 12 mesi. La tabella è stata compilata secondo la classificazione MedDRA per classe di sistema organo:

Le reazioni avverse sono elencate secondo le categorie seguenti:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Molto raro	(< 1/10.000)

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Molto comune:	
Comune:	Infezioni delle alte vie respiratorie, polmonite
Non comune:	Infezione della ferita, sepsi*, osteomielite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non comune:	

Infezioni virali, batteriche e micotiche

**P Patologie del sistema
a emolinfopoietico**

p
i
l
l
o
m
a

c
u
t
a
n
e
o
*
,

b
a
s
a
l
i
o
m
a
*
,

s
a
r
c
o
m
a

d
i
K
a
p
o
s
i
*
,

d
i
s
o
r
d

Agenzia Italiana del Farmaco

L e u c o p e n i a	Molto comune:	
	Comune:	Anemia, trombocitopenia
	Non comune:	Linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatia*
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
I p o c a l c e m i a , i p o k a l i e m i a , i p e r u r i c e m i a	Molto comune:	
	Comune:	Iperkaliemia, ipomagnesemia
	Non comune:	Anoressia, iperlipidemia, diabete mellito*, ipercolesterolemia*, ipofosfatemia

Disturbi psichiatrici

A
n
s
i
a
Molto comune:
Non comune: Sogni anomali*, senso di delusione*, insonnia*

Patologie del sistema nervoso

C
a
p
o
g
i
r
i
,
c
e
f
a
l
e
a
Comune:
Non comune: Tremore

Patologie dell'occhio

Non comune:

Agenzia Italiana del Farmaco

C
o
n
g
i
u
n
t
i
v
i
t
e
*
,
v
i
s
i
o
n
e

a
n
n
e
b
b
i
a
t
a
*

Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, extrasistoli ventricolari

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	
Molto comune:	Ipertensione
Comune:	Ipotensione
Non comune:	Linfocele*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Tosse, dispnea
Non comune:	Malattia polmonare interstiziale, congestione polmonare*, respiro sibilante*, edema polmonare*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea
Comune:	Distensione addominale, dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, gastrite, nausea, vomito
Non comune:	Tensione addominale, emorragia gastrointestinale, eruttazione, alitosi*, ileo*, ulcerazione delle labbra*, esofagite*, subileo*, alterazione del colore della lingua*, secchezza delle fauci*, malattia da reflusso gastro-esofageo*, iperplasia gengivale*, pancreatite, ostruzione del dotto parotideo*, ulcera peptica*, peritonite*
Patologie epatobiliari	
Comune:	Alterazione dei parametri della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Acne, prurito
Non comune:	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia
Non comune:	Artrite*, dolore alla schiena*, crampi muscolari
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Aumento della creatininemia
Non comune:	Ematuria*, necrosi tubulare renale*, stenosi uretrale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Impotenza*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia, stanchezza, edema periferico, ipertensione
Non comune:	Malattia similinfluenzale, edema agli arti inferiori*, dolore, brividi*, sete*, debolezza*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune:	Contusione*

* evento riportato in un solo paziente (su 372).

Nota: I pazienti con trapianto di rene sono stati trattati con 1440 mg/die di Myfortic fino ad un anno. Il profilo delle reazioni avverse è simile nei pazienti *de-novo* e nella popolazione in terapia di mantenimento dopo trapianto, anche se l'incidenza delle reazioni avverse risulta essere minore in quest'ultima popolazione.

Dall'esperienza post-marketing, rash e agranulocitosi sono stati identificati come reazioni avverse.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state attribuite come effetto di classe ai derivati dell'acido micofenolico:

Infezioni ed infestazioni:

Infezioni gravi, potenzialmente fatali, comprese meningite, endocardite infettiva, tubercolosi e infezioni da micobatteri atipici. In pazienti trattati con immunosoppressori, incluso Myfortic (vedere

paragrafo 4.4) sono stati riportati casi di nefropatia associata al virus BK così come casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Neutropenia, pancitopenia.

Sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura (PRCA) in pazienti trattati con derivati dell'acido micofenolico (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

E' stata riportata ipogammaglobulinemia in pazienti in trattamento con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Vi sono state segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con Myfortic in combinazione con altri immunosoppressori. Vi sono state anche segnalazioni di bronchiectasia in combinazione con altri immunosoppressori.

Casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, inclusa l'anomalia acquisita di Pelger-Huet, sono stati riportati in pazienti trattati con i derivati dell'acido micofenolico. Queste alterazioni non sono comunque associate con un danno della funzionalità dei neutrofili. Queste alterazioni possono essere suggestive di un fenomeno di left shift di maturazione dei neutrofili, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con Myfortic.

Patologie gastrointestinali:

Colite, gastrite da CMV, perforazione intestinale, ulcera gastrica, ulcera duodenale.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali:

Casi di aborto spontaneo sono stati riportati in pazienti esposte a micofenolato principalmente nel primo trimestre (vedere paragrafo 4.6).

Disturbi congeniti:

Malformazioni congenite sono state osservate dopo la commercializzazione in bambini di pazienti esposti a micofenolato in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggi intenzionali o accidentali con Myfortic anche se non tutti i pazienti hanno avuto eventi avversi correlati.

In quei casi di sovradosaggio per i quali sono stati riportati eventi avversi, gli eventi rientrano nell'ambito del profilo di sicurezza conosciuto della classe (principalmente discrasie ematiche, sepsi...) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La dialisi può essere usata per eliminare il metabolita inattivo dell'acido micofenolico (MPAG), ma non si ritiene che possa rimuovere quantità clinicamente significative della parte attiva di acido micofenolico. Ciò è dovuto principalmente all'elevato legame dell'acido micofenolico con le proteine plasmatiche, pari al 97%. I farmaci sequestranti degli acidi biliari come la colestiramina, interferendo con la circolazione enteroepatica dell'acido micofenolico, possono diminuire l'esposizione sistemica all'acido micofenolico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, codice ATC: L04 AA06.

L'acido micofenolico è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi; esso inibisce la via di sintesi *de-novo* del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. Essendo la proliferazione dei linfociti T e B criticamente dipendente dalla sintesi *de-novo* delle purine, a differenza di altri tipi di cellule che possono utilizzare un meccanismo alternativo, l'azione citostatica dell'acido micofenolico sui linfociti è più potente rispetto a quella esercitata su altri tipi cellulari.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato sodico è ampiamente assorbito. Coerentemente con le caratteristiche della formulazione gastroenterica, il t_{max} (tempo per raggiungere la massima concentrazione) dell'acido micofenolico è di circa 1,5 – 2 ore. Circa il 10% dei profili farmacocinetici determinati dopo la somministrazione del mattino hanno mostrato un prolungamento del valore di t_{max} , alcune volte di diverse ore, senza alcuna stimabile influenza sull'esposizione all'acido micofenolico nelle 24 ore.

In pazienti stabili con trapianto di rene in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina, l'assorbimento gastrointestinale dell'acido micofenolico è stato del 93% e la biodisponibilità assoluta del 72%. La farmacocinetica di Myfortic è risultata proporzionale alla dose e lineare nell'intervallo di dosi testate (180 - 2160 mg). La somministrazione di una dose singola di Myfortic (720 mg) con cibi ricchi di grassi (50 g di grassi, 1000 calorie) non ha modificato l'AUC (il parametro farmacocinetico più importante correlato con l'efficacia) dell'acido micofenolico rispetto alla somministrazione del farmaco in condizioni di digiuno; tuttavia, la C_{max} dell'acido micofenolico è risultata ridotta del 33%. Inoltre si è osservato un prolungamento medio dei valori di t_{lag} e di t_{max} di 3-5 ore, con valori di $t_{max} > 15$ ore in molti pazienti. L'effetto dell'assunzione di cibo sulla farmacocinetica di Myfortic può quindi portare ad una sovrapposizione dell'assorbimento da un intervallo di dose all'altro. Tuttavia questo effetto non ha mostrato alcuna significatività clinica.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido micofenolico allo stato stazionario è pari a 50 litri. Sia l'acido micofenolico che il suo metabolita glucuronato vengono legati fortemente alle proteine plasmatiche (rispettivamente 97% e 82%). La concentrazione di acido micofenolico libero può aumentare in condizioni che comportano una diminuzione dei siti di legame delle proteine (uremia, insufficienza epatica, ipoalbuminemia, uso concomitante di farmaci ad elevato potere di legame con le proteine plasmatiche). Ciò può portare ad un rischio maggiore di eventi avversi correlati all'acido micofenolico.

Biotrasformazione

L'acido micofenolico è metabolizzato dall'enzima glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'acido micofenolico (MPAG). MPAG è il principale metabolita dell'acido micofenolico e non ha alcuna attività biologica. Nei pazienti stabili in terapia con ciclosporina dopo trapianto di rene, circa il 28% della dose di Myfortic somministrata oralmente è metabolizzata a MPAG mediante il metabolismo presistemico. L'emivita di questo metabolita, più lunga di quella dell'acido micofenolico, è di circa 16 ore e la sua clearance di 0,45 L/h.

Eliminazione

L'emivita dell'acido micofenolico è di circa 12 ore e la clearance è di 8,6 L/ora. Anche se nelle urine sono presenti quantità trascurabili di acido micofenolico (<1,0%), esso viene eliminato principalmente nelle urine come MPAG. La quota di MPAG secreta nella bile è disponibile per la deconiugazione da parte della flora intestinale e l'acido micofenolico che si forma attraverso questo processo può essere quindi riassorbito. Circa 6–8 ore dopo la somministrazione di Myfortic è possibile infatti osservare un secondo picco di concentrazione dell'acido micofenolico, correlato al riassorbimento dell'acido micofenolico deconiugato. Nelle preparazioni a base di MPA, c'è ampia variabilità nei livelli di concentrazione plasmatica minima di MPA e quelli più alti ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) sono stati osservati al mattino in circa il 2% dei pazienti trattati con Myfortic. Tuttavia, durante gli studi, l'AUC allo steady state (0-12h) che è indicativo dell'esposizione complessiva, ha mostrato una minore variabilità rispetto a quello della concentrazione plasmatica minima (C_{trough}).

Farmacocinetica in pazienti sottoposti a trapianto renale in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina:

La seguente tabella 2 mostra i parametri farmacocinetici medi dell'acido micofenolico dopo somministrazione di Myfortic. Nel periodo immediatamente successivo al trapianto, i valori medi di AUC e di C_{max} dell'acido micofenolico sono stati circa la metà dei valori determinati sei mesi dopo il trapianto.

Tabella 2 Parametri farmacocinetici (media e DS) relativi a MPA dopo somministrazione orale di Myfortic in pazienti con trapianto di rene in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina

Adulti 720 mg BID, dose multipla trattamento cronico (studio ERL B301) N=48	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)
- 14 giorni dopo il trapianto	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
- 3 mesi dopo il trapianto	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
- 6 mesi dopo il trapianto	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adulti, 720 mg BID, dose multipla trattamento cronico 18 mesi dopo il trapianto (studio ERL B 302) N=18	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Popolazione pediatrica 450 mg/m ² dose singola (studio ERL 0106) N=16	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-∞ ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

(* valori mediani)

Compromissione renale

La farmacocinetica dell'acido micofenolico sembra non essere modificata dallo stadio di normale funzionalità renale fino all'insufficienza renale. Al contrario l'esposizione al metabolita MPAG aumenta con la diminuzione della funzionalità renale, e risulta essere circa 8 volte più elevata in presenza di anuria. La clearance dell'acido micofenolico e quella del metabolita MPAG non sono state influenzate dall'emodialisi. L'acido micofenolico libero può anche aumentare significativamente in condizioni di insufficienza renale, probabilmente a causa di una diminuzione del legame dell'acido micofenolico con le proteine plasmatiche in presenza di elevate concentrazioni ematiche di urea.

Compromissione epatica

La glucuronazione epatica dell'acido micofenolico è scarsamente alterata dalla presenza di patologie del parenchima epatico, come osservato in volontari con cirrosi alcolica. Gli effetti dell'epatopatia sul metabolismo del farmaco dipendono probabilmente dal tipo di patologia: un'epatopatia con danno prevalente alle vie biliari, come la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo dell'acido micofenolico.

Popolazione pediatrica e adolescenti

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Myfortic nei bambini e negli adolescenti. Nella precedente tabella 2 vengono descritti i parametri farmacocinetici medi (DS) dell'acido micofenolico in pazienti pediatrici stabili di età compresa tra 5 e 16 anni con trapianto renale, in terapia immunosoppressiva con ciclosporina. L'AUC media dell'acido micofenolico alla dose di 450 mg/m² è risultata simile all'AUC determinata negli adulti trattati con Myfortic alla dose di 720 mg. La clearance apparente media dell'acido micofenolico è stata di circa 6,7 L/h/m².

Genere

Non ci sono differenze di genere clinicamente significative nella farmacocinetica di Myfortic.

Anziani

La farmacocinetica nell'anziano non è stata valutata con appropriati studi. L'esposizione dell'acido micofenolico sembra non variare in modo clinicamente significativo con l'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con micofenolato sodico nel ratto e nel topo, i principali organi colpiti sono stati il sistema emopoietico e quello linfoide. L'anemia aplastica, rigenerativa è stata identificata quale espressione di tossicità dose-limitante nei roditori esposti a MPA. La valutazione dei mielogrammi ha evidenziato una diminuzione marcata delle cellule eritroidi (normoblasti ed eritroblasti policromatici), un'ipertrofia splenica dose dipendente e un aumento dell'ematopoiesi extra-midollare. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori rispetto a quelli osservati nell'ambito clinico in pazienti sottoposti a trapianto renale con la dose raccomandata di Myfortic pari a 1,44 g/die.

Nel cane sono stati osservati effetti gastrointestinali a livelli di esposizione sistemica equivalenti o inferiori rispetto a quelli osservati nell'ambito clinico con la dose raccomandata.

Il profilo tossicologico dell'acido micofenolico (come sale sodico) derivante dagli studi preclinici risulta quindi essere in linea con gli eventi avversi osservati negli studi clinici, che forniscono dati di sicurezza di maggior rilevanza per la popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

In tre test di genotossicità (saggio in vitro sul linfoma nel topo, sui micronuclei delle cellule V79 di criceto cinese e saggio in vivo sui micronuclei del midollo osseo nel topo), l'acido micofenolico ha evidenziato la possibilità di causare aberrazioni cromosomiche. E' possibile che gli effetti osservati siano correlati al meccanismo d'azione farmacodinamico, cioè l'inibizione della sintesi di nucleotidi in cellule sensibili. In altri test in vitro atti a valutare l'induzione di mutazioni genetiche, l'acido micofenolico non ha mostrato attività genotossica.

L'acido micofenolico (come sale sodico) non è risultato cancerogeno nel ratto e nel topo. Negli studi di cancerogenesi condotti nell'animale la massima dose testata corrisponde ad un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) pari a circa 0,6 – 5 volte quella osservata in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con la dose raccomandata di Myfortic pari a 1,44 g/die.

L'acido micofenolico (come sale sodico), anche a dosi che hanno provocato tossicità generale ed embriotossicità, non ha alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi e femmine.

In uno studio di teratogenesi nel ratto con l'acido micofenolico (come sale sodico) alla dose di 1 mg/kg, sono state osservate malformazioni nella progenie, comprese anoftalmia, exencefalia ed ernia ombelicale. L'esposizione sistemica corrispondente a tale dose è pari a 0,05 volte l'esposizione clinica con la dose di Myfortic di 1,44 mg/die (vedere paragrafo 4.6).

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale nel ratto, l'acido micofenolico (come sale sodico) ha provocato ritardi nello sviluppo (riflesso pupillare anormale nella femmina e separazione del prepuzio nel maschio) alla dose massima di 3 mg/kg che induce anche malformazioni.

In un saggio *in vitro* di fototossicità 3T3 NRU l'acido micofenolico (come sale sodico) ha mostrato un potenziale fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Amido di mais
Povidone (K 30)
Crospovidone
Lattosio anidro
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa ftalato
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di poliammide/alluminio/PVC/alluminio, ciascuno contenente 10 compresse, in quantità per scatola di 50, 100, 120 o 250 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Al fine di mantenere integro il rivestimento enterico le compresse di Myfortic non devono essere frantumate (vedere paragrafo 4.2).

L'acido micofenolico ha effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.6).

Se fosse necessaria la frantumazione delle compresse di Myfortic, evitare l'inalazione o il diretto contatto della polvere con la pelle o con la membrana mucosa.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1
Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

360 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse AIC n.: 036511069

360 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse AIC n.: 036511071

360 mg compresse gastroresistenti – 120 compresse AIC n.: 036511083

360 mg compresse gastroresistenti – 250 compresse AIC n.: 036511095

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione :13 giugno 2005

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco