

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido micofenolico Accord 180 mg compresse gastroresistenti

Acido micofenolico Accord 360 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Acido micofenolico Accord 180 mg compresse gastroresistenti:

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

Ogni compressa contiene 13.9 mg (0.61 mmol) di sodio.

Acido micofenolico Accord 360 mg compresse gastroresistenti:

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

Ogni compressa contiene 27.9 mg (1.21 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

180 mg:

Compressa con rivestimento enterico di forma rotonda, di colore verde giallastro (lime), biconvessa, con bordi smussati con impresso "M1" su un lato con colore nero e liscia sull'altro lato.

Nota: il diametro della compressa è 10.80 ± 0.2 mm

360 mg:

Compressa con rivestimento enterico di forma oblunga, di color pesca, biconvessa, con impresso "M2" su un lato con colore nero e liscia sull'altro lato.

Nota: la lunghezza e l'altezza della compressa sono 17.50 ± 0.2 mm and 10.35 ± 0.2 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord deve essere iniziata nelle 72 ore successive all'intervento di trapianto.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord.

Modo di somministrazione

Acido micofenolico Accord può essere preso con o senza cibo. I pazienti possono scegliere entrambe le opzioni ma dovranno mantenere l'opzione selezionata per tutto il periodo di assunzione (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Acido micofenolico Accord non devono essere frantumate per mantenere integro il rivestimento enterico. Nei casi in cui la frantumazione delle compresse di Acido micofenolico Accord 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

Acido micofenolico Accord non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità al micofenolato sodico, all'acido micofenolico, al micofenolato mofetile o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Acido micofenolico Accord non deve essere utilizzato nelle donne che allattano e in donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi altamente efficaci.

Nelle donne in età fertile il trattamento con Acido micofenolico Accord non deve essere iniziato senza la presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

Acido micofenolico Accord non deve essere assunto dalle donne che stanno allattando, 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 Acido micofenolico Accord, 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 immunosoppressori, incluso Acido micofenolico Accord, 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. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Sono stati segnalati casi di ipo-gammaglobulinemia associate a infezioni ricorrenti in pazienti in trattamento con micofenolato sodico in associazione con altri immunosoppressori.

In alcuni di questi casi, passare dai derivati dell'acido micofenolico a un diverso immunosoppressore ha portato al ripristino dei livelli normali di IgG. I pazienti in trattamento con micofenolato sodico che sviluppano infezioni ricorrenti, devono essere sottoposti a controlli regolari dei livelli serici di immunoglobuline. In caso di prolungata ipo-gammaglobulinemia clinicamente rilevante, è opportuno intervenire dal punto di vista clinico in considerazione dei potenti effetti citostatici dell'acido micofenolico sui linfociti T e B.

Ci sono state segnalazioni di bronchiectasie nei pazienti che hanno ricevuto micofenolato sodico in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi passare dai derivati dell'acido micofenolico ad un diverso immunosoppressore, ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere legato a ipo-gammaglobulinemia o ad un effetto diretto sul polmone. Ci sono stati inoltre casi isolati di malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i pazienti che sviluppano sintomi polmonari persistenti,

come tosse e dispnea, siano sottoposti a controlli per escludere la presenza di malattia polmonare interstiziale latente.

Nei pazienti trattati con farmaci immunosoppressori, compresi i derivati dell'acido micofenolico (MPA) come l'Acido micofenolico Accord e il micofenolato mofetile (MMF), è stata segnalata la riattivazione dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV). Si raccomanda di monitorare i pazienti infetti per i segni clinici o di laboratorio di un'infezione attiva di 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord.

I pazienti trattati con Acido micofenolico Accord 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 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, Acido micofenolico Accord deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie gravi in fase attiva del sistema digestivo.

Si raccomanda di non somministrare Acido micofenolico Accord 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.

Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord in associazione ad altri agenti immunosoppressori (per esempio il tacrolimus) non sono state studiate.

La somministrazione di Acido micofenolico Accord 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 all'acido micofenolico al di sotto dei livelli terapeutici e conseguentemente in una minore efficacia.

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

Ogni compressa gastroresistente di Acido micofenolico Accord da 180 mg contiene 0.61 mmol (13.9 mg) di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Ogni compressa gastroresistente di Acido micofenolico Accord da 360 mg contiene 1.21 mmol (27.9 mg) di sodio. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Effetti teratogeni

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

Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

A causa della forte evidenza clinica che mostra un alto rischio di aborto e malformazioni congenite quando il micofenolato mofetile viene usato in gravidanza, devono essere intrapresi tutti gli sforzi per evitare una gravidanza durante il trattamento. Il potenziale genotossico e teratogeno di Acido micofenolico Accord, le donne in età fertile devono usare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente prima di iniziare la terapia con Acido micofenolico Accord, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto (vedere paragrafo 4.5). E' preferibile utilizzare contemporaneamente due forme complementari di contraccezione per ridurre al minimo il potenziale di fallimento contraccettivo e gravidanze indesiderate.

Per la consulenza sulla contraccezione degli uomini vedere il paragrafo 4.6

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia o per almeno 6 settimane dopo l'interruzione dell'acido micofenolico. Gli uomini non devono donare lo 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 and ganciclovir

La potenziale mielosoppressione in pazienti che assumono Acido micofenolico Accord in associazione ad aciclovir o ganciclovir non è stata studiata. Se Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord ed i contraccettivi orali.

Colestiramina e farmaci che si legano agli acidi biliari

Si deve prestare cautela 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 Acido micofenolico Accord.

Ciclosporina

La farmacocinetica della ciclosporina, studiata in pazienti con trapianto renale stabile, non è stata influenzata dalla somministrazione del dosaggio di Acido micofenolico Accord allo stato stazionario. E' noto che la somministrazione di ciclosporina in concomitanza con micofenolato mofetile, riduce l'esposizione all'acido micofenolico. Si ritiene che la ciclosporina, somministrata con Acido micofenolico Accord, possa 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 gli studi di efficacia sono stati condotti in combinazione con ciclosporina, questa interazione non modifica la posologia raccomandata di Acido micofenolico Accord. Se il trattamento con ciclosporina viene interrotto o sospeso, è necessario rivalutare il dosaggio di Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile

Durante l'assunzione di micofenolato deve essere evitata una gravidanza. Pertanto, le donne in età fertile devono usare almeno una forma di contraccezione affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con Acido micofenolico Accord, durante la terapia e per sei settimane dopo

l'interruzione della terapia, a meno che l'astinenza sia il metodo di contraccezione scelto. E' preferibile utilizzare due forme complementari di contraccezione contemporaneamente.

Gravidanza

L'uso di Acido micofenolico Accord non è controindicato in gravidanza a meno che non ci sia nessun trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

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

Prima di iniziare il trattamento con Acido micofenolico Accord, le donne in età fertile devono risultare negative a due test di gravidanza sul siero o sulle urine con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml, al fine di escludere l'esposizione involontaria dell'embrione all'acido micofenolico. Si raccomandano di effettuare il secondo test deve essere effettuato 8 - 10 giorni dopo il primo e subito prima di iniziare la terapia con acido micofenolico. Per i trapianti da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test a distanza di 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi trapiantati), un test di gravidanza deve essere eseguito immediatamente prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test eseguito 8 -10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

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

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

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

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

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- Microftalmia;

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

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

Uomini

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con Acido micofenolico Accord nell'uomo per valutarne gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati osservati effetti fino alle dosi 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

Acido micofenolico Accord altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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 Acido micofenolico Accord per un anno. Nello 0,9% dei pazienti de-novo e nell'1,8% dei pazienti in fase di mantenimento che hanno assunto Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 candidosi e l'herpes simplex. Le infezioni da CMV (sierologia, viremia o malattia conclamata) sono state riportate nel 21,6% dei pazienti con trapianto renale de novo e nell'1,9% dei pazienti in terapia di mantenimento.

Pazienti 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 tabella 1 in basso riporta le reazioni avverse al farmaco, correlate possibilmente o probabilmente a Acido micofenolico Accord, riportate nell'ambito di studi clinici controllati in pazienti con trapianto di rene nei quali Acido micofenolico Accord 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
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:	Papilloma cutaneo*, basalioma*, sarcoma di Kaposi*, disordini linfoproliferativi, carcinoma a cellule squamose*
Patologie del Sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Anemia, trombocitopenia
Non comune:	Linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	

Molto comune:	Ipocalcemia, ipokaliemia, iperuricemia
Comune:	Iperkaliemia, ipomagnesiemia
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:	Capogiri, cefalea
Non comune:	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 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 Acido micofenolico Accord 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.

Reazioni avverse al farmaco dall'esperienza post-marketing:

L'eruzione cutanea e l'agranulocitosi sono state identificate come reazioni avverse al farmaco dall'esperienza post-marketing.

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 Acido micofenolico Accord (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 specifica della serie rossa** (PRCA) in pazienti trattati con derivati dell'acido micofenolico (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario:

E' stata segnalata ipogammaglobulinemia in pazienti che assumevano Acido micofenolico Accord in associazione con altri immunosoppressori.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Sono stati segnalati casi isolati di malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con micofenolato sodico in associazione con immunosoppressori. Sono stati anche segnalati casi di bronchiectasie con l'uso combinato 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 in esami ematologici, che può essere interpretato erroneamente come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con Acido micofenolico Accord.

Patologie gastrointestinali:

Colite, gastrite da CMV, perforazione intestinale, ulcere gastriche, ulcere duodenali.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Sono stati riferiti casi di aborto spontaneo in pazienti esposte ad acido micofenolico, soprattutto nel primo trimestre; vedere paragrafo 4.6.

Patologie congenite

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato Acido micofenolico Accord in combinazione con altri immunosoppressori; vedere paragrafo 4.6.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggi intenzionali o accidentali con Acido micofenolico Accord anche se non tutti i pazienti abbiano avuto reazioni avverse correlate.

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

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori –codice ATC: L04AA06.

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.

5.1 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il micofenolato sodico è ampiamente assorbito. Coerentemente con le caratteristiche della formulazione gastroenterica, il tempo per raggiungere la massima concentrazione (t_{max}) 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 Acido micofenolico Accord è risultata proporzionale alla dose e lineare nell'intervallo di dosi testate 180 – 2.160 mg.

Rispetto all'assunzione del farmaco a digiuno, la somministrazione di una dose singola di Acido micofenolico Accord da 720 mg con cibi ricchi di grassi (55 g di grassi, 1000 calorie) non ha modificato l'esposizione sistemica (AUC) dell'acido micofenolico, il parametro farmacocinetico più importante correlato con l'efficacia. Tuttavia, la massima concentrazione (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 diversi pazienti. L'effetto dell'assunzione di cibo su Acido micofenolico Accord 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 l'acido micofenolico glucuronide 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 principalmente dall'enzima glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'acido micofenolico (MPAG). MPAG è il principale metabolita

dell'acido micofenolico e non ha alcuna attività biologica. In pazienti stabili in terapia immunosoppressiva con ciclosporina dopo trapianto di rene, circa il 28% della dose di Acido micofenolico Accord somministrata oralmente è metabolizzata a MPAG mediante il metabolismo presistemico. L'emivita di MPAG, 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. L'acido micofenolico che si forma attraverso questa deconiugazione può essere quindi riassorbito. Coerentemente con il riassorbimento dell'MPA deconiugato, circa 6-8 ore dopo la somministrazione di Acido micofenolico Accord si rileva un secondo picco di concentrazione dell'MPA. 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 µg/ml) sono stati osservati al mattino in circa il 2% dei pazienti trattati con Acido micofenolico Accord. Tuttavia, durante gli studi, l'AUC allo stato stazionario (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 tabella 2 mostra i parametri farmacocinetici medi dell'acido micofenolico dopo somministrazione di Acido micofenolico Accord. 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 medi (DS) relativi a MPA dopo somministrazione orale di Acido micofenolico Accord in pazienti con trapianto di rene in trattamento immunosoppressivo con ciclosporina

Adulti 720 mg BID, dose multipla trattamento cronico (Studio ERLB 301) n=48	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/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 ERLB 302) n=18	Dose	T_{max}^* (h)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/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} (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg x h/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 è dovuto a 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. Comunque un'epatopatia con danno prevalente alle vie biliari, come la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente.

Popolazione pediatrica e adolescenti

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord.

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.

5.2 **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 Acido micofenolico Accord 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 sembra essere in linea con gli eventi avversi osservati negli studi clinici condotti nell'uomo, 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 Acido micofenolico Accord 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 Acido micofenolico Accord 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:

cellulosa microcristallina (E460)
croscarmellosa sodica (E468)
povidone K30 (E1201)
talco (E553b)
silice colloidale anidra (E551)
magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

180 mg:

acido metacrilico – etile acrilato copolimero (1:1),
talco (E553b),
titanio diossido (E171),
trietile citrato (E1505),
silice colloidale anidra (E551),
sodio bicarbonato (E500),
ferro ossido giallo (E172),
indigotina, lacca di alluminio (E132),
Sodio laurilsolfato (E487).

360 mg:

acido metacrilico – etile acrilato copolimero (1:1),
talco (E553b),

titanio diossido (E171),
trietile citrato (E1505),
silice colloidale anidra (E551),
sodio bicarbonato (E500),
ferro ossido giallo (E172),
ferro ossido rosso (E172),
sodio laurilsolfato (E487).

Impressioni

gomma lacca parzialmente esterificata (E904),
ferro ossido nero (E172),
glicole propilenico (E1520),
idrossido di ammonio (E527)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di alluminio - alluminio
180 mg: 20, 50, 100, 120 e 250 compresse.
360 mg: 50, 100, 120 e 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 Acido micofenolico Accord non devono essere frantumate (vedere paragrafo 4.2).

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

AIC n. 043305010 - "180 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"

20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305022 - "180 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305034 - "180 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305046 - "180 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
120 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305059 - "180 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
250 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305061 - "360 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305073 - "360 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305085 - "360 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
120 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 043305097 - "360 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI"
250 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

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

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2015
Data del rinnovo più recente: 29 Ottobre 2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO