



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ceptava 180 mg compresse gastroresistenti
Ceptava 360 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ceptava 180 mg compresse gastroresistenti

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

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio anidro: 45 mg per compressa.

Ceptava 360 mg compresse gastroresistenti

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

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio anidro: 90 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Ceptava 180 mg compresse gastroresistenti

Comprese rivestite con film di forma rotonda, di colore verde giallastro, con bordi smussati e impresso "C" su un lato.

Dimensioni: approssimativamente 10,4 x 4,2 mm

Ceptava 360 mg compresse gastroresistenti

Comprese rivestite con film di forma ovale, di colore rosso-arancio pallido, con impresso "CT" su un lato.

Dimensioni: approssimativamente 17,6 x 7,2 x 6,3 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ceptava 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 Ceptava deve essere iniziato e continuato da medici specialisti adeguatamente qualificati in trapianti.

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 Ceptava deve essere iniziata nelle 72 ore successive all'intervento di trapianto.

Ceptava 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 Ceptava non devono essere frantumate per mantenere integro il rivestimento enterico. Nei casi in cui la frantumazione delle compresse di Ceptava è necessaria, evitare l'inalazione della polvere o il contatto diretto della polvere con la pelle o le mucose.

Se si verifica tale contatto, lavare accuratamente con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua. Questo è richiesto a causa degli effetti teratogeni del micofenolato.

Popolazione pediatrica ed adolescenti

Non sono disponibili dati sufficienti per documentare l'efficacia e la sicurezza di Ceptava 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 insufficienza 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 insufficienza 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 Ceptava 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 Ceptava.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al micofenolato sodico, all'acido micofenolico o al micofenolato mofetile o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ceptava è controindicato nelle donne che allattano e in donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Il trattamento con Ceptava non deve essere iniziato in donne in età fertile prima di effettuare un test di gravidanza al fine di escludere l'uso non intenzionale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Ceptava non deve essere usato in gravidanza a meno che non vi sia un trattamento alternativo idoneo a prevenire il rigetto del trapianto (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva basata su una combinazione di farmaci, comprendente Ceptava, 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 Ceptava 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 Ceptava, 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.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto micofenolato sodico in combinazione con altri immunosoppressori.

In alcuni di questi casi, il passaggio da micofenolato sodico a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con micofenolato sodico che sviluppino infezioni ricorrenti si devono dosare le immunoglobuline sieriche. In caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante, va valutata una azione clinica appropriata tenendo in considerazione i potenti effetti citostatici che l'acido micofenolico esercita sui linfociti B e T.

Sono state pubblicate segnalazioni di bronchiectasie in adulti e bambini che hanno assunto micofenolato sodico in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da micofenolato sodico a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea, 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), il micofenolato sodico 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 Ceptava 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 Ceptava 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 Ceptava 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 $<1.5 \times$

10³/μl o anemia) può essere opportuno interrompere o sospendere il trattamento con Ceptava.

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, Ceptava deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie gravi in fase attiva del sistema digestivo.

Si raccomanda di non somministrare Ceptava 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. Micofenolato sodico 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 micofenolato sodico in associazione ad altri agenti immunosoppressori (per esempio il tacrolimus) non sono state studiate.

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

La somministrazione di Ceptava 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.

Ceptava 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 Ceptava non deve essere iniziata prima dell'ottenimento di un test di gravidanza negativo. Prima di iniziare la terapia con Ceptava, 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 (tasso stimato del 23-27%) in seguito all'esposizione a micofenolato mofetile durante la gravidanza.

Ceptava è pertanto controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto del trapianto. Le donne e gli uomini potenzialmente fertili devono essere informati 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 Ceptava. I medici devono assicurarsi che le donne e gli uomini in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

A causa del potenziale genotossico e teratogeno di Ceptava, le donne in età fertile devono usare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente prima di iniziare la terapia con Ceptava, 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).

Agli uomini sessualmente attivi si raccomanda l'uso del preservativo durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia. Il preservativo deve essere utilizzato sia dagli uomini fertili sia da quelli sottoposti a vasectomia, poiché i rischi connessi al trasferimento di liquido seminale si applicano anche agli uomini che hanno subito un intervento di vasectomia. Inoltre, alle partner di pazienti di sesso maschile trattati con Ceptava si raccomanda di usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per complessivi 90 giorni dopo l'ultima dose di Ceptava.

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

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

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

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 micofenolato sodico in associazione ad aciclovir o ganciclovir non è stata studiata. Se Ceptava 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. È 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 micofenolato sodico 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 Ceptava 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 micofenolato sodico 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 Ceptava 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 Ceptava.

Ciclosporina

La farmacocinetica della ciclosporina, studiata in pazienti stabili con trapianto renale stabile, non è stata influenzata dalla somministrazione del dosaggio di micofenolato sodico 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 Ceptava, 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 Ceptava. Se il trattamento con ciclosporina viene interrotto o sospeso, è necessario rivalutare il dosaggio di Ceptava 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 micofenolato sodico 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 Ceptava 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 e allattamento

Donne in età fertile

Non iniziare la terapia con Ceptava prima di aver effettuato un test di gravidanza, che deve risultare negativo.

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Ceptava è controindicato nelle donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci.

A causa del potenziale genotossico e teratogeno di Ceptava, le donne in età fertile devono usare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente prima di iniziare la terapia con Ceptava, 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).

Agli uomini sessualmente attivi si raccomanda l'uso del preservativo durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia. Il preservativo deve essere utilizzato sia dagli uomini fertili sia da quelli sottoposti a vasectomia, poiché i rischi connessi al trasferimento di liquido seminale si applicano anche agli uomini che hanno subito un intervento di vasectomia.

Inoltre, alle partner di pazienti di sesso maschile trattati con Ceptava si raccomanda di usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per un totale di 90 giorni dopo l'ultima dose di Ceptava.

Gravidanza

Ceptava è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto.

La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

All'inizio del trattamento le donne e gli uomini potenzialmente fertili devono essere informati 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 Ceptava, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a un test di gravidanza al fine di escludere l'esposizione involontaria dell'embrione al micofenolato. Si raccomandano due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml; il secondo test deve essere effettuato 8 - 10 giorni dopo il primo e subito prima di iniziare la terapia con Ceptava. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

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

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

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite, comprese segnalazioni di malformazioni multiple nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato mofetile 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/medio malformato o assente), atresia del canale uditivo esterno;
- cardiopatie congenite, quali difetti del setto atriale e ventricolare;
- malformazioni del viso come cheiloschisi, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- anomalie dell'occhio (ad es. coloboma);
- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo-esofagee (ad es. atresia esofagea);
- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;

- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

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

Allattamento

Si è visto che il micofenolato sodico viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avviene anche nel latte della donna. Poiché il micofenolato sodico può dare gravi reazioni avverse nei lattanti, Ceptava è controindicato in donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con micofenolato sodico 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 micofenolato sodico per un anno. Nello 0,9% dei pazienti *de-novo* e nell'1,8% dei pazienti in fase di mantenimento che hanno assunto micofenolato sodico 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 micofenolato sodico 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 candidasi 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 micofenolato sodico, segnalate nell'ambito di studi clinici controllati in pazienti con trapianto di rene nei quali micofenolato sodico 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 (≥ 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, 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:	Capogiri, cefalea
Non comune:	Tremore
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Congiuntivite*, visione annebbiata*
Patologie cardiache	
Non comune:	Tachicardia, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	
Molto comune:	Iperensione
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, piressia
Non comune:	Malattia simil-influenzale, 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico (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 che ricevevano micofenolato sodico in combinazione con altri immunosoppressori.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con micofenolato sodico in associazione con altri immunosoppressori, si sono verificati casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare,.. Ci sono stati casi di bronchiectasie in adulti e bambini.

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 micofenolato sodico.

Patologie gastrointestinali:

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

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Sono stati riferiti casi di aborto spontaneo in pazienti esposte a micofenolato, soprattutto nel primo trimestre (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite, familiari e genetiche

In fase post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei bambini di pazienti a cui è stato somministrato micofenolato in combinazione 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggi intenzionali o accidentali con micofenolato sodico 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, 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 micofenolato sodico è risultata proporzionale alla dose e lineare nell'intervallo di dosi testate (180 - 2160 mg).

La somministrazione di una dose singola di micofenolato sodico (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 micofenolato sodico 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 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico. 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 micofenolato sodico. 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 micofenolato sodico 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} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
14 giorni dopo il trapianto	720mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mesi dopo il trapianto	720mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mesi dopo il trapianto	720mg	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} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
	720mg	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)
	450mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

(* valori mediani)

Insufficienza 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.

Insufficienza 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico.

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 micofenolato sodico 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, 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 micofenolato sodico 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 micofenolato sodico 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:

Lattosio anidro

Crospovidone (tipo A)

Povidone K 30

Amido di mais/mais

Silice colloidale anidra/biossido di silicio colloidale

Magnesio stearato

Rivestimento

Ceptava 180 mg compresse gastroresistenti

Ipromellosa ftalato HP50

Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)/ossido di ferro
Indigotina (rosso indigotina) (blu F, D & C n° 2, E132).

Ceptava 360 mg compresse gastroresistenti

Ipromellosa ftalato HP50
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)/ossido di ferro
Ossido di ferro rosso (E172)/ossido di ferro

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

Confezioni in blister PA/AL/PVC-alluminio.

Dimensione delle confezioni:

Ceptava 180 mg compresse gastroresistenti
20, 50, 100, 120, 250 compresse gastroresistenti

Ceptava 360 mg compresse gastroresistenti
50, 100, 120, 250 compresse gastroresistenti

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 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 micofenolato sodico, evitare l'inalazione o il diretto contatto della polvere con la pelle o con la membrana mucosa.

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

Sandoz A/S, Edvard Thomsens, Vej 14, 2300 Copenhagen S., Danimarca

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

AIC n. 044778013 - "180 Mg Compresse Gastroresistenti" 20 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778025 - "180 Mg Compresse Gastroresistenti" 50 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778037 - "180 Mg Compresse Gastroresistenti" 100 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc

AIC n. 044778049 - "180 Mg Compresse Gastroresistenti" 120 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778052 - "180 Mg Compresse Gastroresistenti" 250 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778064 - "360 Mg Compresse Gastroresistenti" 50 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778076 - "360 Mg Compresse Gastroresistenti" 100 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778088 - "360 Mg Compresse Gastroresistenti" 120 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc
AIC n. 044778090 - "360 Mg Compresse Gastroresistenti" 250 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco