

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide (capsule)

Oblunghe, di colore blu e marrone con stampato in nero sulla parte superiore "CellCept 250" e "Roche" sulla parte inferiore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti

La somministrazione deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Popolazione pediatrica di età compresa tra 2 e 18 anni

La dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m² somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Le capsule devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m². Ai pazienti con una superficie corporea compresa tra 1,25 e 1,5 m² micofenolato mofetile capsule può essere prescritto ad una dose di 750 mg due volte al giorno (dose giornaliera di 1,5 g). Ai pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m² micofenolato mofetile capsule può essere prescritto ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni

Sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti

La somministrazione deve iniziare entro i primi 5 giorni successivi al trapianto. La dose consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico

Adulti

CellCept per via endovenosa (e.v.) deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di CellCept orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Compromissione renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica severa (filtrazione glomerulare $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione epatica severa

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

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con CellCept. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di CellCept conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Poiché è stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli, le capsule non devono essere aperte né rotte per evitare l'inalazione della polvere contenuta nelle capsule o il contatto diretto tra quest'ultima e la cute o le mucose. In tal caso lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

4.3 Controindicazioni

- CellCept non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a CellCept (vedere paragrafo 4.8).
- CellCept non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne in età fertile il trattamento con CellCept deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- CellCept 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).
- CellCept non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto.

Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus John Cunningham, JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con CellCept 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 CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con CellCept devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata a CellCept stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con CellCept devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare CellCept.

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

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con CellCept di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con CellCept, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Apparato gastrointestinale

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

CellCept è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Deve pertanto esserne evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa, poiché il cambiamento di terapia potrebbe determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina, antibiotici) devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5). Nel passaggio da una terapia di associazione ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare CellCept in associazione all'azatioprina, in quanto la co-somministrazione dei due medicinali non è stata esaminata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. CellCept 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 CellCept. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associati all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

Una riduzione dell'esposizione all'MPA è stata osservata con la somministrazione di CellCept con antiacidi quali il magnesio e l'idrossido di alluminio o con inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto e di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano CellCept e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano CellCept ma non inibitori della pompa protonica. Tali dati consentono di estrapolare questo risultato a tutti gli antiacidi in quanto la riduzione dell'esposizione di CellCept quando somministrato con il magnesio o l'idrossido di alluminio è sensibilmente inferiore di quando CellCept è somministrato con gli inibitori della pompa protonica.

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

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

Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata prudenza durante la co-somministrazione in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con la circolazione enteroepatica di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con CellCept e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicosidi, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con il proseguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni l'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di CellCept in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando CellCept è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o separatamente con metronidazolo. Tuttavia, la associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di CellCept.

Trimetoprim/sulfametossazolo

Non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra CellCept in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La co-somministrazione di telmisartan e CellCept ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi, (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi, isoforma 1A9 (UGT1A9). Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con CellCept in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di CellCept (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di CellCept. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente CellCept e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche il paragrafo 5.2).

Rifampicina

In pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la co-somministrazione di CellCept e rifampicina ha portato ad una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC_{0-12h}) del 18%-70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di CellCept al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato CellCept in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare CellCept almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer al fine di minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a CellCept con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Tacrolimus

Nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con CellCept e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di CellCept, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20% quando sono state somministrate dosi multiple di CellCept (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

Vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino potrebbe essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di 3 volte l'AUC plasmatica dell'MPAG. In tal modo, anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

CellCept è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza.

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

Prima di iniziare il trattamento con CellCept, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/mL, e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione al micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8-10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8-10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

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

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

- anomalie dell'orecchio (ad es. orecchio esterno malformato o assente), atresia del canale uditivo esterno (orecchio medio);
- malformazioni del viso come cheiloschisi, palatoschisi, micrognazia e ipertelorismo delle orbite;
- anomalie dell'occhio (ad es. coloboma);
- cardiopatie congenite, quali difetti del setto atriale e ventricolare;
- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo-esofagee (ad es. atresia esofagea);

- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

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

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare serie reazioni avverse nei lattanti, CellCept è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale il micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo solo entro margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e 1,3-2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnasia e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

CellCept altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché CellCept può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiri, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di CellCept in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di alcune infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni			
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune	Comune
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune	Molto comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune	Non comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Acidosi	Comune	Comune	Molto comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune	Molto comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune	Molto comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune	Comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici			
Stato confusionale	Comune	Molto comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune	Molto comune
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune
Parestesia	Comune	Molto comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune	Molto comune
Tremore	Comune	Molto comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie vascolari			
Iperensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pneumopatia interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Costipazione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune	Comune
Flatulenza	Comune	Molto comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune	Comune
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione del cavo orale	Comune	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune	Non comune
Stomatite	Comune	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune	Molto comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Rash	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativamente all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con CellCept (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%. Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono CellCept (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con CellCept sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con CellCept.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere del cavo orale, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a CellCept ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposte a CellCept in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di pneumopatia interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, anche a livello periferico e a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m² due volte al giorno, il tipo e la frequenza di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato CellCept 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Anziani

Gli anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. Gli anziani che ricevono CellCept come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, sono a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta al sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di CellCept o ridurne la posologia (vedere paragrafo 4.4).

È molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA determina il passaggio delle attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. Come dimostrato dalla soppressione del rigetto acuto dopo trapianto renale, l'attività immunosoppressiva di CellCept è correlata alla concentrazione dell'MPA. In base all'AUC dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, è del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa. L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose

di 1,5 g due volte al giorno a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la C_{max} dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo. Il micofenolato mofetile non può essere sistematicamente dosato nel plasma dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica. Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (meno di 40 giorni dopo il trapianto) i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico presentavano una AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e una C_{max} inferiore di circa il 40% rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo* l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (>100 µg/mL) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9). L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance rispettivamente di 10,6 L/h e 8,27 L/h e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore), con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando CellCept è somministrato in concomitanza alla ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale lieve. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica severa. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica severa.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di CellCept.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale (di età compresa tra 2 e 18 anni) trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti con trapianto renale trattati con CellCept ad una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di CellCept (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di CellCept sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla co-somministrazione di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3-2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose raccomandata di 3 g/die.

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CellCept capsule

amido di mais in forma pregelatinizzata
carbossimetilcellulosa sodica reticolata
polivinilpirrolidone (K-90)
magnesio stearato

Opercolo della capsula

gelatina
indigotina (E132)
ossido di ferro giallo (E172)
ossido di ferro rosso (E172)
biossido di titanio (E171)
ossido di ferro nero (E172)
idrossido di potassio
gomma shellac.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/foglio di alluminio

CellCept 250 mg capsule: 1 scatola contiene 100 capsule (in blister da 10 capsule)
1 scatola contiene 300 capsule (in blister da 10 capsule)
confezioni multiple contenenti 300 (3 confezioni da 100) capsule

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

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

EU/1/96/005/001 CellCept (100 capsule)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 capsule)
EU/1/96/005/007 CellCept (confezione multipla da 300 [3x100] capsule)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 500 mg di micofenolato mofetile (sotto forma di cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

ATTENZIONE: LA SOLUZIONE DI CELLCEPT E.V. NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATA PER INIEZIONE RAPIDA O PER BOLO ENDOVENOSO.

Posologia

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è una formulazione alternativa a quella orale di CellCept (capsule, compresse e polvere per sospensione orale) e può essere utilizzata fino ad un massimo di 14 giorni. La dose iniziale di CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrata entro le 24 ore dopo l'intervento.

Trapianto renale

La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Trapianto epatico

La dose raccomandata di CellCept per infusione nei pazienti con trapianto epatico è 1 g somministrato 2 volte al giorno (dose giornaliera 2 g). La somministrazione di CellCept per via endovenosa (e.v.) deve continuare per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione orale di CellCept inizierà subito dopo, quando può essere tollerata. La dose orale consigliata di CellCept per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Utilizzo in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di CellCept per infusione nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Per i pazienti pediatrici con trapianto renale non si hanno dati di farmacocinetica con CellCept per infusione. Non sono disponibili dati di farmacocinetica riguardanti pazienti pediatrici dopo trapianto epatico.

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale o epatico.

Compromissione renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica severa (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione epatica severa

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con trapianto renale con severa malattia del parenchima epatico.

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessari riduzioni della dose o interruzioni della terapia con CellCept. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Dopo la ricostituzione a una concentrazione di 6 mg/mL, CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato mediante lenta infusione endovenosa in una vena periferica o centrale nell'arco di 2 ore (vedere paragrafo 6.6).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Poiché è stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli, occorre evitare il contatto diretto tra la polvere secca o le soluzioni preparate di CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e la cute o le mucose. In tal caso lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- CellCept non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a CellCept (vedere paragrafo 4.8). CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è controindicato nei pazienti allergici al polisorbato 80.
- CellCept non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne in età fertile il trattamento con CellCept deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- CellCept 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).
- CellCept non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto.

Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK, leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus John Cunningham, JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con CellCept 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 CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con CellCept devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al CellCept stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con CellCept devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) può essere opportuno interrompere o terminare CellCept.

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

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con CellCept di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con CellCept, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Apparato gastrointestinale

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

CellCept è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Deve pertanto esserne evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono sulla circolazione enteroepatica di MPA (ad es. ciclosporina) ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa poiché il cambiamento di terapia potrebbe determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina o antibiotici) devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5). È prevedibile un certo grado di ricircolo enteroepatico in seguito alla somministrazione endovenosa di CellCept. Nel passaggio da una terapia di associazione ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento

con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare CellCept in associazione all'azatioprina, in quanto la co-somministrazione dei due medicinali non è stata esaminata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. CellCept 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 CellCept. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associati all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

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

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

Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata prudenza durante la co-somministrazione in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con la circolazione enteroepatica di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con CellCept e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicosidi, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con il prosieguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di CellCept in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando CellCept è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o separatamente con metronidazolo. Tuttavia, la associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di CellCept.

Trimetoprim/sulfametossazolo

Non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra CellCept in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La co-somministrazione di telmisartan e CellCept ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi, isoforma 1A9 (UGT1A9). Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con CellCept in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di CellCept (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di CellCept. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente CellCept e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche il paragrafo 5.2).

Rifampicina

In pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la co-somministrazione di CellCept e rifampicina ha portato ad una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC_{0-12h}) del 18%-70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di CellCept al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato CellCept in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare CellCept almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer al fine di minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a CellCept con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Tacrolimus

Nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con CellCept e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di CellCept, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20% quando sono state somministrate dosi multiple di CellCept (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

Vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino potrebbe essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La co-somministrazione di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di 3 volte l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

CellCept è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un 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 in età fertile devono essere informate dell'aumento del rischio di interruzioni di gravidanza e malformazioni congenite, nonché in materia di pianificazione e prevenzione di gravidanze.

Prima di iniziare il trattamento con CellCept, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25mUI/mL, e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione al micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8-10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8-10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccezione). I risultati di tutti i test di gravidanza devono essere discussi con la paziente. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

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

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

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

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

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

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare serie reazioni avverse nei lattanti, CellCept è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA

potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale il micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo esclusivamente in base a margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnata e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

CellCept altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché CellCept può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiri, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di CellCept in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di alcune infezioni (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA*) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale ed epatico.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA)		
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico
	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni		
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Acidosi	Comune	Comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune
Iperuricemia	Comune	Comune
Gotta	Comune	Comune
Calo ponderale	Comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA)		
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico
	Frequenza	Frequenza
Disturbi psichiatrici		
Stato confusionale	Comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune
Ansia	Comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso		
Capogiro	Comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune
Parestesia	Comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune
Tremore	Comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune
Patologie cardiache		
Tachicardia	Comune	Molto comune
Patologie vascolari		
Iperensione	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Bronchiectasie	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune
Pneumopatia interstiziale	Non comune	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune

Reazione avversa (MedDRA)		
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico
	Frequenza	Frequenza
Patologie gastrointestinali		
Distensione addominale	Comune	Molto comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune
Costipazione	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune
Flatulenza	Comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune
Ileo	Comune	Comune
Ulcerazione del cavo orale	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune
Stomatite	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune
Patologie epatobiliari		
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Acne	Comune	Comune
Alopecia	Comune	Comune
Rash	Comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Artralgia	Comune	Comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA)		
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico
	Frequenza	Frequenza
Patologie renali e urinarie		
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Astenia	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune

Le reazioni avverse attribuibili all'infusione venosa periferica sono state flebite e trombosi, entrambe osservate nel 4% dei pazienti trattati con CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativamente all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con CellCept (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%. Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile, e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono CellCept (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con CellCept sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con CellCept.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere del cavo orale, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a CellCept ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza, (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposti a CellCept in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di pneumopatia interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, a livello periferico e a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Gli anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. Gli anziani che ricevono CellCept come parte di un regime immunosoppressivo di associazione sono a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di CellCept o ridurre la posologia (vedere paragrafo 4.4).

È molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzo delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA determina il passaggio delle attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il micofenolato mofetile viene trasformato completamente e rapidamente nella sua forma attiva MPA. La sostanza progenitrice micofenolato mofetile può essere dosata per via sistemica durante l'infusione endovenosa. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco.

L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico.

Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (meno di 40 giorni dopo il trapianto), i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico presentavano una AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e una C_{max} inferiore di circa il 40% rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo* l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG).

L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia ad elevate concentrazioni plasmatiche (>100 µg/mL) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9).

L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance rispettivamente di 10,6 L/h e 8,27 L/h e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore), con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando CellCept è somministrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Equivalenza rispetto alle forme farmaceutiche orali

Nei pazienti con trapianto renale nel periodo immediatamente dopo il trapianto, i valori dell'AUC dell'MPA ottenuti dopo somministrazione di 1 g due volte al giorno di CellCept endovena sono paragonabili a quelli ottenuti dopo somministrazione di 1 g due volte al giorno di CellCept orale. Nei pazienti con trapianto epatico, la somministrazione di 1 g due volte al giorno di CellCept endovena seguita da 1,5 g due volte al giorno di CellCept orale ha dato origine a valori dell'AUC dell'MPA simili a quelli trovati nei pazienti con trapianto renale trattati con 1 g di CellCept due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale lieve. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto epatico affetti da compromissione renale cronica grave.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di CellCept.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di CellCept (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di CellCept sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla co-somministrazione di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die.

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die. Nel cane sono stati osservati effetti indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

polisorbato 80
acido citrico
acido cloridrico
sodio cloruro.

6.2 Incompatibilità

La soluzione di CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelata o somministrata contemporaneamente attraverso lo stesso catetere con altri medicinali o soluzioni perfusionali.

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere per concentrato per soluzione per infusione: 3 anni.

Soluzione ricostituita e soluzione per infusione: se la soluzione per infusione non viene preparata immediatamente prima della somministrazione, l'inizio dell'infusione deve avvenire entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione del medicinale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per concentrato per soluzione per infusione: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Soluzione ricostituita e soluzione per infusione: conservare a temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 20 mL di vetro chiaro tipo I muniti di tappo di gomma butilica grigia e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica. CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è disponibile in scatole da 4 flaconcini ciascuna.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione delle soluzioni per infusione (6 mg/mL)

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione non contiene conservanti antibatterici; di conseguenza la ricostituzione e la diluizione del prodotto devono avvenire in condizioni di asetticità.

CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere preparato in due fasi: la prima consiste nella ricostituzione con soluzione glucosata al 5% per infusione endovenosa mentre la seconda nella diluizione con soluzione glucosata al 5% per infusione endovenosa. Viene qui fornita una descrizione dettagliata della preparazione:

Prima fase

- a. Due flaconcini di CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione sono utilizzati per ogni dose da 1 g. Ricostituire il contenuto di ciascun flaconcino inserendo 14 mL di soluzione glucosata al 5% per infusione endovenosa.
- b. Agitare delicatamente il flaconcino per sciogliere il medicinale che darà origine ad una soluzione leggermente giallastra.
- c. Prima dell'ulteriore diluizione, esaminare la soluzione così preparata per l'eventuale presenza di particelle o di cambiamento di colore. Scartare il flaconcino in presenza di particelle o di cambiamento di colore.

Seconda fase

- a. Diluire ulteriormente il contenuto dei due flaconcini ricostituiti (circa 15 mL x 2) con 140 mL di soluzione glucosata al 5% per infusione endovenosa. La concentrazione finale della soluzione è di 6 mg/mL di micofenolato mofetile.
- b. Esaminare la soluzione per l'eventuale presenza di particelle o di cambiamento di colore. Gettare la soluzione per infusione se si notano particelle oppure una decolorazione.

Se la soluzione per infusione non è preparata immediatamente prima della somministrazione, l'inizio della somministrazione deve avvenire entro tre ore dalla ricostituzione e diluizione del medicinale. Conservare le soluzioni a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

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

EU/1/96/005/005 CellCept (4 flaconcini)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 35 g di micofenolato mofetile in 110 g di polvere per sospensione orale. 5 mL di sospensione ricostituita contengono 1 g di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale, cardiaco o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti

La somministrazione con 1 g/5 mL polvere per sospensione orale deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g), cioè 5 mL di sospensione orale due volte al giorno.

Popolazione pediatrica di età compresa tra 2 e 18 anni

La dose raccomandata di micofenolato mofetile 1 g/5 mL polvere per sospensione orale è di 600 mg/m² somministrata due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g/10 mL di sospensione orale al giorno). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni

Sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti

La somministrazione deve iniziare entro i primi 5 giorni successivi al trapianto. La dose consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico

Adulti

CellCept per via endovenosa (e.v.) deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di CellCept orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Compromissione renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica severa (filtrazione glomerulare $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione epatica severa

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

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con CellCept. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di CellCept conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Nota: Se necessario CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale può essere somministrato attraverso una sonda nasogastrica della grandezza minima di 8 French (minimo 1,7 mm di diametro interno).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Poiché è stato dimostrato che micofenolato mofetile esercita effetti teratogeni su ratti e conigli, occorre evitare l'inalazione della polvere secca o il contatto diretto tra quest'ultima e la cute o le mucose, nonché il contatto diretto tra la sospensione ricostituita e la pelle. In tal caso lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

Per istruzioni in merito alla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- CellCept non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a CellCept (vedere paragrafo 4.8).
- CellCept non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne in età fertile il trattamento con CellCept deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- CellCept 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).
- CellCept non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus John Cunningham, JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo

totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con CellCept 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 CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da CellCept a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con CellCept devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al CellCept stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con CellCept devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare CellCept.

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

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con CellCept di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con CellCept, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Apparato gastrointestinale

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

CellCept è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Deve pertanto esserne evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (come tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa, poiché il cambiamento di terapia potrebbe infatti determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina o antibiotici) devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5). Nel passaggio da una terapia di associazione ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare CellCept in associazione all'azatioprina, in quanto la co-somministrazione dei due medicinali non è stata esaminata.

CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale contiene aspartame. Pertanto occorre prudenza quando CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale viene somministrato a pazienti con fenilchetonuria (vedere paragrafo 6.1)

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

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Popolazioni speciali

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio alcune infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. CellCept 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 CellCept. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi subito al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contraccezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associato all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

Una riduzione dell'esposizione a MPA è stata osservata con la somministrazione di CellCept con antiacidi quali il magnesio e l'idrossido di alluminio o con inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto e di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano CellCept e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano CellCept ma non inibitori della pompa protonica. Tali dati consentono di estrapolare questo risultato a tutti gli antiacidi in quanto la riduzione dell'esposizione di CellCept quando somministrato con il magnesio o l'idrossido di alluminio è sensibilmente inferiore di quando CellCept è somministrato con gli inibitori della pompa protonica.

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

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

Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata prudenza durante la co-somministrazione in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con la circolazione enteroepatica di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con CellCept e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicosidi, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con il prosieguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di CellCept in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando CellCept è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o separatamente con metronidazolo. Tuttavia, la associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di CellCept.

Trimetoprim/sulfametossazolo

Non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra CellCept in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La co-somministrazione di telmisartan e CellCept ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi, isoforma 1A9 UGT1A9. Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con CellCept in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di CellCept (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di CellCept. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente CellCept e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche il paragrafo 5.2).

Rifampicina

In pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la co-somministrazione di CellCept e rifampicina ha portato ad una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC_{0-12h}) del 18%-70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di CellCept al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato CellCept in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare CellCept almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer al fine di minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a CellCept con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Tacrolimus

Nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con CellCept e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di CellCept, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20% quando sono state somministrate dosi multiple di CellCept (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto del fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

Vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino potrebbe essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di 3 volte l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso contemporaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

CellCept è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un 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 in età fertile devono essere informate dell'aumento del rischio di interruzioni di gravidanza e malformazioni congenite, nonché in materia di pianificazione e prevenzione di gravidanze.

Prima di iniziare il trattamento con CellCept, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine con una sensibilità di almeno 25 mUI/mL, e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione al micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8-10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8-10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contracccezione). 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 donne sottoposte 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 in combinazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti:

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

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

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

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare serie reazioni avverse nei lattanti, CellCept è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale il micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo esclusivamente in base a margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e 1,3-2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnasia e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die per i

pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

CellCept altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché CellCept può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiro, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di CellCept in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico delle Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA*) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA)	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni			
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune	Comune
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune	Comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune	Molto comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune	Non comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Acidosi	Comune	Comune	Molto comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune	Molto comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune	Molto comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune	Comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici			
Stato confusionale	Comune	Molto comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune	Molto comune
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune
Parestesia	Comune	Molto comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune	Molto comune
Tremore	Comune	Molto comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie vascolari			
Ipertensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pneumopatia interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Costipazione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune	Comune
Flatulenza	Comune	Molto comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune	Comune
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione del cavo orale	Comune	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune	Non comune
Stomatite	Comune	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune	Molto comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Rash	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativamente all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con CellCept (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5 %. Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile, e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono CellCept (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con CellCept sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con CellCept.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere del cavo orale, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a CellCept ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza, (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposte a CellCept in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di pneumopatia interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, anche declivee a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m² due volte al giorno, il tipo e la frequenza di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato CellCept 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Anziani

Gli anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. Gli anziani che ricevono CellCept come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, sono a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di CellCept o ridurne la posologia (vedere paragrafo 4.4).

È molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA trasforma le attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (meno di 40 giorni dopo il trapianto), i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico presentavano una AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e una C_{max} inferiore di circa il 40% rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo* MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (maggiori di 100 µg/mL) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9).

L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance di 10,6 L/h e 8,27 L/h rispettivamente e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore) con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando CellCept è somministrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale lieve. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica severa. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica severa.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l' AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di CellCept.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale (di età compresa tra 2 e 18 anni) trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti con trapianto renale trattati con CellCept ad una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di CellCept (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di CellCept sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3-2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose raccomandata di 3 g/die.

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata

in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale

sorbitolo

silice colloidale anidra

sodio citrato

lecitina di semi di soia

aroma frutti misti

gomma xantano

aspartame* (E951)

metile p-idrossibenzoato (E218)

acido citrico anidro.

* Contiene una quantità di fenilalanina equivalente a 2,78 mg/5 mL di sospensione.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

La validità della polvere per sospensione orale è di 2 anni.

La validità della sospensione ricostituita è di 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per sospensione orale e sospensione ricostituita: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni flacone contiene 35 g di micofenolato mofetile in 110 g di polvere per sospensione orale.

Quando ricostituito, il volume della sospensione è 175 mL, che fornisce un volume utilizzabile di 160-165 mL. 5 mL di sospensione ricostituita contengono 1 g di micofenolato mofetile.

Vengono forniti inoltre un adattatore per il flacone e 2 misurini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si raccomanda che CellCept 1 g/5 mL polvere per sospensione orale sia ricostituito dal farmacista prima di dispensare il prodotto al paziente. Si raccomanda di indossare guanti monouso durante l'operazione di ricostituzione nonché di pulizia della superficie esterna del flacone/tappo e del tavolo dopo la ricostituzione.

Preparazione della sospensione

1. Battere più volte il flacone chiuso per disperdere la polvere.
2. Misurare 94 mL di acqua purificata in un cilindro graduato.
3. Aggiungere circa metà della quantità totale di acqua purificata nel flacone e agitare accuratamente per circa un minuto il flacone chiuso.
4. Aggiungere la rimanenza di acqua e agitare accuratamente per circa un minuto il flacone chiuso.
5. Togliere il tappo a prova di bambino e spingere l'adattatore del flacone nel collo del flacone.
6. Chiudere bene il flacone con il tappo a prova di bambino. Questo assicura l'alloggiamento appropriato dell'adattatore nel flacone e la funzione a prova di bambino del tappo.
7. Scrivere la data di scadenza della sospensione ricostituita sull'etichetta del flacone. (La validità della sospensione ricostituita è di due mesi).

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

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

EU/1/96/005/006 CellCept (1 flacone da 110 g)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse)

Compressa ovale color lavanda, incisa su un lato con la scritta "CellCept 500" e sull'altro lato "Roche".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Utilizzo nel trapianto renale

Adulti

La somministrazione deve iniziare entro le prime 72 ore successive al trapianto. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

Popolazione pediatrica di età compresa tra 2 e 18 anni

La dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m² somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). Le compresse devono essere prescritte solamente a pazienti con una superficie corporea maggiore di 1,5 m², ad una dose di 1 g due volte al giorno (dose giornaliera di 2 g). Poiché alcune reazioni avverse si verificano con maggior frequenza in questo gruppo di età rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8), può essere richiesta temporaneamente una riduzione della dose o un'interruzione del trattamento; in questi casi bisogna tener conto dei fattori clinici rilevanti, compresa la gravità della reazione.

Popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni

Sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia in bambini con età inferiore a 2 anni. Questi dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni posologiche; pertanto non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in questo gruppo di età.

Utilizzo nel trapianto cardiaco

Adulti

La somministrazione deve iniziare entro i primi 5 giorni successivi al trapianto. La dose consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico

Adulti

CellCept per via endovenosa (e.v.) deve essere somministrato per i primi quattro giorni dopo il trapianto epatico; la somministrazione di CellCept orale inizierà subito dopo, quando può essere tollerato. La dose orale consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici con trapianto epatico.

Utilizzo in popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto renale e la dose di 1,5 g somministrata 2 volte al giorno per i pazienti con trapianto cardiaco o epatico.

Compromissione renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con compromissione renale cronica severa (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosi superiori a 1 g somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento del rene dopo il trapianto non è necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con compromissione renale cronica severa.

Compromissione epatica severa

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

Trattamento durante episodi di rigetto

L'acido micofenolico (MPA) è il metabolita attivo del micofenolato mofetile. Il rigetto di trapianto renale non provoca mutamenti nella farmacocinetica dell'MPA; non sono necessarie riduzioni della dose o interruzioni della terapia con CellCept. Non ci sono motivi per l'aggiustamento della dose di CellCept conseguentemente al rigetto del trapianto cardiaco. Non sono disponibili dati di farmacocinetica durante il rigetto di trapianto epatico.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sul trattamento del primo rigetto o del rigetto refrattario nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

4.3 Controindicazioni

- CellCept non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a CellCept (vedere paragrafo 4.8).
- CellCept non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).
- Nelle donne in età fertile il trattamento con CellCept deve essere istituito soltanto in presenza dell'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- CellCept 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).
- CellCept non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione in cui sia compreso CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Come precauzione generale per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

Infezioni

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8). Tali infezioni includono la riattivazione di virus latenti, quali il virus dell'epatite B o il virus dell'epatite C e infezioni causate da poliomavirus (nefropatia associata a virus BK e leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML, associata a virus John Cunningham, JC). Casi di epatite dovuti a riattivazione del virus dell'epatite B o dell'epatite C sono stati riportati in pazienti portatori trattati con immunosoppressori. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici. L'acido micofenolico ha un effetto citostatico sui linfociti B e T, pertanto può verificarsi un incremento della gravità di COVID-19 e deve essere presa in considerazione una decisione clinica appropriata.

Ci sono state segnalazioni di ipogammaglobulinemia in associazione con infezioni ricorrenti in pazienti che hanno assunto CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi, il passaggio da CellCept a un immunosoppressore alternativo ha determinato un ritorno a valori normali dei livelli delle IgG sieriche. Nei pazienti in terapia con CellCept 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 CellCept in combinazione con altri immunosoppressori. In alcuni di questi casi il passaggio da CellCept a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori. Il rischio di bronchiectasie può essere collegato a ipogammaglobulinemia o a un effetto diretto sul polmone. Ci sono state anche delle segnalazioni isolate di malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di indagare i pazienti qualora sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea.

Sistema emolinfopoietico e immunitario

I pazienti trattati con CellCept devono essere controllati per la neutropenia, che può essere collegata al CellCept stesso, a farmaci concomitanti, a infezioni virali o ad una combinazione di queste cause. I pazienti trattati con CellCept devono effettuare una conta ematologica completa ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. In caso di sviluppo di neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), può essere opportuno interrompere o terminare CellCept.

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

Si deve raccomandare ai pazienti trattati con CellCept di segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, formazione di lividi o emorragia inattesa o qualunque altra manifestazione di insufficienza midollare.

I pazienti devono essere informati che, durante il trattamento con CellCept, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci, e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Può essere utile la vaccinazione antiinfluenzale. Per la vaccinazione antiinfluenzale si deve fare riferimento alle linee guida nazionali.

Apparato gastrointestinale

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

CellCept è un inibitore dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi (IMPDH). Deve esserne pertanto evitato l'utilizzo nei pazienti affetti da rare patologie ereditarie che comportano un deficit dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT), come la sindrome di Lesch-Nyhan e la sindrome di Kelley-Seegmiller.

Interazioni

Occorre prestare cautela nel passaggio da una terapia di associazione contenente immunosoppressori che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. ciclosporina), ad altri trattamenti che non esercitano tale effetto (ad es. tacrolimus, sirolimus o belatacept) e viceversa poiché il cambiamento di terapia potrebbe infatti determinare modifiche nell'esposizione a MPA. I medicinali che interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA (ad es. colestiramina o antibiotici) devono essere usati con cautela poiché potrebbero comportare una riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5). Nel passaggio da una terapia di associazione

ad un'altra (ad es. da ciclosporina a tacrolimus e viceversa) o per garantire adeguata immunosoppressione nei pazienti ad alto rischio immunologico (ad es. rischio di rigetto, trattamento con antibiotici, aggiunta o eliminazione di un medicinale interagente) può essere opportuno effettuare un monitoraggio terapeutico di MPA.

Si raccomanda di non somministrare CellCept in associazione all'azatioprina, in quanto la co-somministrazione dei due medicinali non è stata esaminata.

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

Popolazioni speciali

I pazienti anziani potrebbero essere esposti a un maggior rischio di eventi avversi, ad esempio infezioni (inclusa malattia tissutale invasiva da citomegalovirus) e possibili emorragia gastrointestinale ed edema polmonare (vedere paragrafo 4.8), rispetto ai soggetti di età inferiore.

Effetti teratogeni

Il micofenolato è un potente teratogeno nell'uomo. Sono stati segnalati aborti spontanei (tasso del 45%-49%) e malformazioni congenite (tasso stimato del 23%-27%) in seguito all'esposizione a MMF durante la gravidanza. CellCept 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 CellCept. I medici devono assicurarsi che le donne in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, la necessità di una contraccezione efficace e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.

Contracezione (vedere paragrafo 4.6)

Dato l'elevato rischio di aborto e malformazioni congenite associati all'impiego di micofenolato mofetile in gravidanza, come dimostrato da robuste evidenze cliniche, deve essere fatto tutto il possibile per evitare una gravidanza durante il trattamento. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile per ridurre al minimo il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva e di una gravidanza indesiderata.

Per informazioni sulla contraccezione maschile vedere paragrafo 4.6.

Materiale educativo

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

Precauzioni aggiuntive

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aciclovir

Quando si è somministrata l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir, si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aciclovir rispetto alla somministrazione di aciclovir da solo. Le modifiche nella farmacocinetica del glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) sono state minime (aumento dell'MPAG dell'8%) e non sono state considerate clinicamente rilevanti. Poiché sia le concentrazioni plasmatiche di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di compromissione renale, è possibile che il micofenolato mofetile e l'aciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valaciclovir, competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando la concentrazione delle due sostanze.

Antiacidi e inibitori della pompa protonica (PPI)

Una riduzione dell'esposizione all'MPA è stata osservata con la somministrazione di CellCept con antiacidi quali il magnesio e l'idrossido di alluminio o con inibitori della pompa protonica, compresi lansoprazolo e pantoprazolo. Non sono state osservate differenze significative dei tassi di rigetto e di perdita del trapianto nei pazienti che assumevano CellCept e inibitori della pompa protonica rispetto ai pazienti che assumevano CellCept ma non inibitori della pompa protonica. Tali dati consentono di estrapolare questo risultato a tutti gli antiacidi in quanto la riduzione dell'esposizione di CellCept quando somministrato con il magnesio o l'idrossido di alluminio è sensibilmente inferiore di quando CellCept è somministrato con gli inibitori della pompa protonica.

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

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

Colestiramina

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Deve essere usata prudenza durante la co-somministrazione in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A

La farmacocinetica della ciclosporina A (CsA) non è influenzata dal micofenolato mofetile. Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con CsA, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa. CsA interferisce con la circolazione enteroepatica di MPA, determinando una riduzione del 30-50% dell'esposizione a MPA nei pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati con CellCept e CsA rispetto a quanto osservato in soggetti trattati con sirolimus o belatacept e dosi analoghe di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4). Per contro, cambiamenti nell'esposizione a MPA devono essere attesi in pazienti che passano dal trattamento con CsA a immunosoppressori che non interferiscono con la circolazione enteroepatica di MPA.

Gli antibiotici deputati all'eliminazione dei batteri produttori di β -glucuronidasi nell'intestino (ad es. aminoglicoside, cefalosporina, fluorochinolone e classi delle penicilline) potrebbero interferire con il ricircolo enteroepatico di MPAG/MPA, determinando la conseguente riduzione dell'esposizione sistemica a MPA. Sono disponibili informazioni relative ai seguenti antibiotici:

Ciprofloxacina o amoxicillina piÙ acido clavulanico

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia orale con ciprofloxacina o amoxicillina piÙ acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con il prosieguo della terapia antibiotica e cessava pochi giorni dopo l'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose puÙ non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente necessarie modificazioni della dose di CellCept in assenza di segni clinici di compromissione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

Norfloxacina e metronidazolo

In volontari sani, non si è osservata alcuna interazione significativa quando CellCept è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina o separatamente con metronidazolo. Tuttavia, la associazione di norfloxacina e metronidazolo ha ridotto l'esposizione all'MPA del 30% circa in seguito alla somministrazione di una singola dose di CellCept.

Trimetoprim/sulfametossazolo

Non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Medicinali che influiscono sulla glucuronazione (ad es. isavuconazolo, telmisartan)

La co-somministrazione di farmaci che influiscono sulla glucuronazione di MPA potrebbe alterare l'esposizione a MPA. Si raccomanda pertanto di prestare cautela quando si somministra CellCept in concomitanza con questi medicinali.

Isavuconazolo

In associazione alla co-somministrazione con isavuconazolo è stato osservato un aumento del 35% dell'esposizione ($AUC_{0-\infty}$) di MPA.

Telmisartan

La co-somministrazione di telmisartan e CellCept ha comportato una riduzione di circa il 30% delle concentrazioni di MPA. Telmisartan incide sull'eliminazione di MPA rafforzando l'espressione del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR-gamma), che a sua volta determina un aumento dell'espressione e dell'attività dell'uridina difosfato isoforma glucuroniltransferasi 1A9 (UGT1A9). Dal confronto tra i tassi di rigetto dell'organo trapiantato, i tassi di insuccesso del trapianto o i profili degli eventi avversi relativi ai pazienti trattati con CellCept in associazione o meno a telmisartan, non sono emerse conseguenze cliniche sulle interazioni farmacocinetiche tra medicinali.

Ganciclovir

Sulla base dei risultati di uno studio con singola somministrazione della dose raccomandata di micofenolato orale e ganciclovir e.v., e degli effetti conosciuti della compromissione renale sulla farmacocinetica di CellCept (vedere paragrafo 4.2) e del ganciclovir, si prevede che la contemporanea somministrazione di questi due agenti (che competono per il medesimo meccanismo di secrezione tubulare) darà origine ad un aumento della concentrazione di MPAG e di ganciclovir. Non si prevedono sostanziali modificazioni della farmacocinetica dell'MPA e non sono richiesti aggiustamenti della dose di CellCept. In pazienti con compromissione renale ai quali vengono somministrati contemporaneamente CellCept e ganciclovir o i suoi profarmaci, ad esempio valganciclovir, devono essere osservate le raccomandazioni per la dose di ganciclovir ed i pazienti devono essere controllati accuratamente.

Contraccettivi orali

La farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali non sono state influenzate in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche il paragrafo 5.2).

Rifampicina

In pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la co-somministrazione di CellCept e rifampicina ha portato ad una riduzione dell'esposizione all'MPA (AUC_{0-12h}) del 18%-70%. Si raccomanda di monitorare i livelli di esposizione all'MPA e di modificare conseguentemente la dose di CellCept al fine di mantenere l'efficacia clinica quando si somministra rifampicina in concomitanza.

Sevelamer

Quando si è somministrato CellCept in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della C_{max} e dell' AUC_{0-12h} dell'MPA rispettivamente del 30% e del 25% senza alcuna conseguenza clinica (ad esempio rigetto del trapianto). Tuttavia, si raccomanda di somministrare CellCept almeno un'ora prima o tre ore dopo l'assunzione di sevelamer al fine di minimizzare l'effetto sull'assorbimento dell'MPA. Non sono disponibili dati relativi a CellCept con altri leganti del fosfato diversi da sevelamer.

Tacrolimus

Nei pazienti con trapianto epatico che hanno iniziato la terapia con CellCept e tacrolimus, l'AUC e la C_{max} dell'MPA, il metabolita attivo di CellCept, non sono state influenzate significativamente dalla co-somministrazione con tacrolimus. Al contrario, l'AUC di tacrolimus è aumentata di circa il 20% quando sono state somministrate dosi multiple di CellCept (1,5 g due volte al giorno) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato e trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

Vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con una risposta immunitaria alterata. La risposta anticorpale verso altri tipi di vaccino potrebbe essere diminuita (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

Possibili interazioni

La somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia aumenta di 3 volte l'AUC plasmatica dell'MPAG. Anche altre sostanze, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con micofenolato la gravidanza deve essere evitata. Pertanto le donne in età fertile devono usare almeno un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.3) prima di iniziare la terapia con CellCept, durante la terapia stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che l'astinenza non sia il metodo anticoncezionale prescelto. L'uso simultaneo di due metodi contraccettivi complementari è preferibile.

Gravidanza

CellCept è controindicato durante la gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per prevenire il rigetto di trapianto. La terapia deve essere istituita soltanto in presenza dell'esito negativo di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

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

Prima di iniziare il trattamento con CellCept, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/mL e aver ottenuto un esito negativo al fine di escludere l'esposizione involontaria di un embrione al micofenolato. Si raccomanda l'esecuzione di un secondo test 8-10 giorni dopo il primo. Per i trapiantati da donatori deceduti, se non è possibile eseguire due test 8-10 giorni prima dell'inizio del trattamento (a causa dei tempi di disponibilità degli organi da trapiantare), deve essere eseguito immediatamente un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e un ulteriore test 8-10 giorni dopo. Occorre ripetere i test di gravidanza in base alle necessità cliniche (per es. dopo che è stata segnalata un'interruzione nella contraccettione). 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 donne sottoposte 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 CellCept in combinazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza. Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti:

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

Sono stati inoltre segnalati casi isolati delle seguenti malformazioni:

- microftalmia;
- cisti congenita del plesso coroideo;
- agenesia del setto pellucido;
- agenesia del nervo olfattivo.

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

Allattamento

Dati limitati mostrano che l'acido micofenolico viene escreto nel latte umano. Poiché l'acido micofenolico può dare serie reazioni avverse nei lattanti, CellCept è controindicato in donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Uomini

Le limitate evidenze cliniche disponibili non indicano un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei a seguito dell'esposizione paterna al micofenolato mofetile.

L'MPA è un potente teratogeno e la possibilità della sua presenza nello sperma non è nota. I calcoli basati sui dati emersi dagli studi condotti sull'animale dimostrano che la quantità massima di MPA potenzialmente trasferibile alla donna risulta talmente ridotta da far ritenere improbabili eventuali effetti. Negli studi condotti sull'animale il micofenolato si è dimostrato genotossico a concentrazioni superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo esclusivamente in base a margini ristretti, ma tali per cui il rischio di effetti genotossici sugli spermatozoi non può essere completamente escluso.

L'adozione delle seguenti precauzioni è pertanto consigliata: agli uomini sessualmente attivi e alle loro partner si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia con micofenolato mofetile. I pazienti di sesso maschile fertili devono essere informati riguardo ai potenziali rischi di procreare e discuterne con un operatore sanitario qualificato.

Fertilità

Micofenolato mofetile non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi a dosi orali fino a 20 mg/kg/die. L'esposizione sistemica a questa dose rappresenta 2-3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e 1,3-2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione femminile condotto nei ratti, dosi orali di 4,5 mg/kg/die, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (tra cui anoftalmia, agnasia e idrocefalo). L'esposizione sistemica a questa dose è stata circa 0,5 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 2 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto renale e circa 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata di 3 g/die per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Nelle madri e nella generazione successiva non sono risultati evidenti effetti sulla fertilità o sui parametri riproduttivi.

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

CellCept altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché CellCept può causare sonnolenza, stato confusionale, capogiro, tremore o ipotensione, si consiglia ai pazienti di prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni e/o gravi associate alla somministrazione di CellCept in associazione con ciclosporina e corticosteroidi includono diarrea (fino al 52,6%), leucopenia (fino al 45,8%), infezioni batteriche (fino al 39,9%) e vomito (fino al 39,1%). Inoltre, vi è evidenza di un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 1 in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA*) e delle relative categorie di frequenza. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa

sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). A causa delle notevoli differenze riscontrate nella frequenza di alcune reazioni avverse tra le varie indicazioni di trapianto, la frequenza viene presentata separatamente per i pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Infezioni e infestazioni			
Infezioni batteriche	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni fungine	Comune	Molto comune	Molto comune
Infezioni da protozoi	Non comune	Non comune	Non comune
Infezioni virali	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
Tumore benigno della pelle	Comune	Comune	Comune
Linfoma	Non comune	Non comune	Non comune
Disordine linfoproliferativo	Non comune	Non comune	Non comune
Tumore	Comune	Comune	Comune
Tumore maligno della pelle	Comune	Non comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aplasia eritroide pura	Non comune	Non comune	Non comune
Insufficienza midollare	Non comune	Non comune	Non comune
Ecchimosi	Comune	Comune	Molto comune
Leucocitosi	Comune	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancitopenia	Comune	Comune	Non comune
Pseudolinfoma	Non comune	Non comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Molto comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Acidosi	Comune	Comune	Molto comune
Ipercolesterolemia	Molto comune	Comune	Molto comune
Iperglicemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperkaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Iperlipidemia	Comune	Comune	Molto comune
Ipocalcemia	Comune	Molto comune	Comune
Ipokaliemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune	Comune
Iperuricemia	Comune	Comune	Molto comune
Gotta	Comune	Comune	Molto comune
Calo ponderale	Comune	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici			
Stato confusionale	Comune	Molto comune	Molto comune
Depressione	Comune	Molto comune	Molto comune
Insonnia	Comune	Molto comune	Molto comune
Agitazione	Non comune	Comune	Molto comune
Ansia	Comune	Molto comune	Molto comune
Alterazioni del pensiero	Non comune	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	Comune	Molto comune	Molto comune
Mal di testa	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipertonia	Comune	Comune	Molto comune
Parestesia	Comune	Molto comune	Molto comune
Sonnolenza	Comune	Comune	Molto comune
Tremore	Comune	Molto comune	Molto comune
Convulsioni	Comune	Comune	Comune
Disgeusia	Non comune	Non comune	Comune
Patologie cardiache			
Tachicardia	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari			
Iperensione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ipotensione	Comune	Molto comune	Molto comune
Linfocele	Non comune	Non comune	Non comune
Trombosi venosa	Comune	Comune	Comune
Vasodilatazione	Comune	Comune	Molto comune

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Bronchiectasie	Non comune	Non comune	Non comune
Tosse	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pneumopatia interstiziale	Non comune	Molto raro	Molto raro
Versamento pleurico	Comune	Molto comune	Molto comune
Fibrosi polmonare	Molto raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Distensione addominale	Comune	Molto comune	Comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Colite	Comune	Comune	Comune
Costipazione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Calo dell'appetito	Comune	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Esofagite	Comune	Comune	Comune
Eruttazione	Non comune	Non comune	Comune
Flatulenza	Comune	Molto comune	Molto comune
Gastrite	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Comune	Comune	Comune
Iperplasia gengivale	Comune	Comune	Comune
Ileo	Comune	Comune	Comune
Ulcerazione del cavo orale	Comune	Comune	Comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Comune	Non comune
Stomatite	Comune	Comune	Comune
Vomito	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	Non comune	Comune	Comune
Ipogammaglobulinemia	Non comune	Molto raro	Molto raro

Reazione avversa (MedDRA)			
Classificazione per sistemi e organi	Trapianto renale	Trapianto epatico	Trapianto cardiaco
	Frequenza	Frequenza	Frequenza
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina	Comune	Comune	Comune
Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi	Comune	Non comune	Molto comune
Aumento dei livelli degli enzimi epatici	Comune	Molto comune	Molto comune
Epatite	Comune	Molto comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Comune	Molto comune	Molto comune
Ittero	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Acne	Comune	Comune	Molto comune
Alopecia	Comune	Comune	Comune
Rash	Comune	Molto comune	Molto comune
Ipertrofia cutanea	Comune	Comune	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Artralgia	Comune	Comune	Molto comune
Debolezza muscolare	Comune	Comune	Molto comune
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli ematici di creatinina	Comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dei livelli ematici di urea	Non comune	Molto comune	Molto comune
Ematuria	Molto comune	Comune	Comune
Compromissione renale	Comune	Molto comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Brividi	Comune	Molto comune	Molto comune
Edema	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Ernia	Comune	Molto comune	Molto comune
Malessere	Comune	Comune	Comune
Dolore	Comune	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi de novo delle purine	Non comune	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neoplasie maligne

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle (vedere paragrafo 4.4). I dati di sicurezza relativi a 3 anni di trattamento nei pazienti con trapianto renale o cardiaco non hanno mostrato alcuna differenza inaspettata relativamente all'incidenza di neoplasie rispetto ai dati ad 1 anno. I pazienti con trapianto epatico sono stati seguiti per almeno 1 anno ma per meno di 3 anni.

Infezioni

Tutti i pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali e fungine (alcune delle quali possono avere esito fatale), comprese quelle causate da agenti opportunistici e riattivazione di un virus latente. Il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni più gravi sono state sepsi, peritonite, meningite, endocardite, tubercolosi e infezione micobatterica atipica. Le infezioni opportunistiche più frequenti in pazienti trattati con CellCept (alla dose di 2 o 3 g giornalieri) in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno un anno sono state la candida mucocutanea, la viremia/sindrome da CMV e l'Herpes simplex. La proporzione di pazienti con viremia/sindrome da CMV era del 13,5%. Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono stati segnalati casi di nefropatia associata a virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le citopenie, tra cui leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile, e possono comportare o contribuire alla comparsa di infezioni ed emorragie (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate agranulocitosi e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono CellCept (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con CellCept sono stati riferiti casi di anemia aplastica e insufficienza midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura (PRCA; vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con CellCept sono stati osservati casi isolati di anomalie morfologiche dei neutrofili, tra cui l'anomalia acquisita di Pelger-Huet. Queste alterazioni non sono comunque associate a compromissione della funzionalità dei neutrofili. Nell'ambito di indagini ematologiche possono essere indicative di un fenomeno di spostamento a sinistra nella maturazione dei neutrofili, erroneamente interpretabile come un segno di infezione in pazienti immunosoppressi come quelli trattati con CellCept.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali più gravi sono state ulcerazione ed emorragia, che rappresentano rischi noti associati a micofenolato mofetile. Durante gli studi clinici registrativi sono state comunemente segnalate ulcere del cavo orale, esofagee, gastriche, duodenali e intestinali, spesso complicate da emorragia, nonché ematemesi, melena e forme emorragiche di gastrite e colite. Le patologie gastrointestinali più comuni sono state tuttavia diarrea, nausea e vomito. L'analisi endoscopica a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea correlata a CellCept ha rivelato casi isolati di atrofia dei villi intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

In pazienti esposte a micofenolato mofetile sono stati segnalati casi di aborto spontaneo, principalmente nel primo trimestre di gravidanza, (vedere paragrafo 4.6).

Patologie congenite

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate malformazioni congenite nei figli di pazienti esposte a CellCept in associazione con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.6).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori si sono verificati casi isolati di pneumopatia interstiziale e fibrosi polmonare, alcuni dei quali con esito fatale. In pazienti adulti e pediatrici sono stati anche riportati casi di bronchiectasie.

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti trattati con CellCept in associazione con altri immunosoppressori è stata segnalata ipogammaglobulinemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante gli studi registrativi è stato segnalato molto comunemente edema, incluso a livello periferico e a carico del viso e dello scroto. Sono stati inoltre riferiti molto comunemente dolore muscoloscheletrico (ad es. mialgia), nonché mal di collo e schiena.

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m² due volte al giorno, il tipo e la frequenza di reazioni avverse sono stati in generale simili a quelli osservati in pazienti adulti a cui è stato somministrato CellCept 1 g due volte al giorno. Tuttavia, i seguenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, in particolare nei bambini al di sotto dei 6 anni di età: diarrea, sepsi, leucopenia, anemia e infezioni.

Anziani

Gli anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. Gli anziani che ricevono CellCept come parte di un regime immunosoppressivo di associazione, sono a maggior rischio di sviluppare alcuni tipi di infezioni (inclusa la malattia invasiva tissutale da citomegalovirus) e forse emorragie gastrointestinali ed edema polmonare, rispetto a individui più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio con micofenolato mofetile sono stati raccolti negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. In molti di questi casi non sono stati riportati eventi avversi. In quei casi di sovradosaggio nei quali sono stati riportati eventi avversi, tali eventi rientrano nel profilo di sicurezza noto del medicinale.

Un sovradosaggio di micofenolato mofetile potrebbe portare ad un eccesso di soppressione del sistema immunitario e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e soppressione del midollo osseo

(vedere paragrafo 4.4). Se si sviluppa neutropenia, si deve interrompere la somministrazione di CellCept o ridurne la posologia (vedere paragrafo 4.4).

È molto improbabile che l'emodialisi rimuova quantità clinicamente significative di MPA o MPAG. I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, quali la colestiramina, possono rimuovere l'MPA diminuendo il ricircolo enteroepatico del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AA06

Meccanismo d'azione

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore selettivo, non-competitivo e reversibile della IMPDH; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi *de novo* del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

Oltre all'inibizione dell'IMPDH e alla conseguente deplezione dei linfociti, l'MPA influenza anche i checkpoint cellulari responsabili della programmazione metabolica dei linfociti. È stato dimostrato, utilizzando cellule T CD4+ umane, che l'MPA determina il passaggio delle attività trascrizionali nei linfociti da uno stato proliferativo a processi catabolici rilevanti per il metabolismo e la sopravvivenza che portano a uno stato anergico delle cellule T, per cui le cellule diventano insensibili al loro antigene specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico. L'MPA alle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.

Nel periodo immediatamente successivo al trapianto (meno di 40 giorni dopo il trapianto) i pazienti sottoposti a trapianto renale, cardiaco ed epatico presentavano una AUC media dell'MPA inferiore di circa il 30% e una C_{max} inferiore di circa il 40% rispetto ai valori osservati molto tempo dopo il trapianto (3-6 mesi dopo il trapianto).

Biotrasformazione

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi (isoforma UGT1A9) in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG) inattivo. *In vivo*, l'MPAG viene riconvertito in MPA libero attraverso la circolazione enteroepatica. Si forma anche un acilglucuronide minore (AcMPAG). L'AcMPAG è farmacologicamente attivo e si sospetta essere responsabile di alcuni effetti indesiderati del micofenolato mofetile (diarrea, leucopenia).

Eliminazione

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

Alle concentrazioni utilizzate in clinica, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG elevate (maggiori di 100 µg/mL) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Interferendo con il ricircolo enteroepatico del medicinale, i sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina, determinano una riduzione dell'AUC dell'MPA (vedere paragrafo 4.9).

L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dell'MPA dipendono da diversi trasportatori. In tali processi sono coinvolti i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) e la proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2); le isoforme di OATP, MRP2 e la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) sono trasportatori associati all'escrezione biliare dei glucuronidi. Anche la proteina 1 associata alla resistenza multifarmaco (MDR1) è in grado di trasportare l'MPA, ma il suo contributo sembra limitato al processo di assorbimento. Nel rene, l'MPA e i suoi metaboliti potrebbero interagire con i trasportatori di anioni organici renali.

Il ricircolo enteroepatico interferisce con la determinazione accurata dei parametri di distribuzione dell'MPA; possono essere riportati solo valori evidenti. Nei volontari sani e nei pazienti con malattia autoimmune sono stati osservati valori approssimativi di clearance di 10,6 L/h e 8,27 L/h rispettivamente e valori di emivita di 17 ore. Nei pazienti trapiantati i valori medi di clearance erano più elevati (intervallo 11,9-34,9 L/ora) e i valori medi di emivita più ridotti (5-11 ore) con poche differenze tra pazienti trapiantati renali, epatici o cardiaci. Nei singoli pazienti, questi parametri di eliminazione variano in base al tipo di trattamento concomitante con altri immunosoppressori, al tempo post-trapianto, alla concentrazione plasmatica di albumina e alla funzione renale. Questi fattori spiegano perché si osserva una ridotta esposizione quando CellCept è somministrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) e perché le concentrazioni plasmatiche tendono ad aumentare nel tempo rispetto a quanto osservato immediatamente dopo il trapianto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con severa compromissione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m²) era del 28-75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con compromissione renale lieve. L'AUC media di MPAG dopo una singola dose, era superiore di 3-6 volte nei soggetti con severa compromissione renale rispetto ai soggetti con compromissione renale lieve o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione di dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con compromissione renale cronica severa. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da compromissione renale cronica severa.

Ripresa ritardata della funzione renale

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12h} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si

instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12h}) era superiore di 2-3 volte. Si potrebbe verificare un aumento transitorio della frazione libera e concentrazione dell'MPA plasmatico nei pazienti con funzionalità ritardata dell'organo trapiantato. Non sembra essere necessario alcun aggiustamento della dose di CellCept.

Compromissione epatica

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questi processi dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatrici con trapianto renale (di età compresa tra 2 e 18 anni) trattati con 600 mg/m² di micofenolato mofetile per via orale due volte al giorno. Con questa dose sono stati raggiunti valori di AUC dell'MPA simili a quelli osservati nei pazienti adulti con trapianto renale trattati con CellCept ad una dose di 1 g due volte al giorno immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo. I valori di AUC dell'MPA nei diversi gruppi di età erano simili immediatamente dopo il trapianto e nel periodo successivo.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) la farmacocinetica di micofenolato mofetile e i suoi metaboliti non sono risultati alterati rispetto a quanto osservato nei pazienti più giovani sottoposti a trapianto.

Pazienti che assumono contraccettivi orali

Uno studio sulla somministrazione contemporanea di CellCept (1 g due volte al giorno) e associazioni di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (da 0,02 mg a 0,04 mg) e levonorgestrel (da 0,05 mg a 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestoden (da 0,05 mg a 0,10 mg), condotto in 18 donne non sottoposte a trapianto (che non ricevevano altri immunosoppressori) nell'arco di 3 cicli mestruali consecutivi non ha mostrato nessuna influenza clinicamente rilevante di CellCept sull'azione soppressiva dell'ovulazione da parte dei contraccettivi orali. I livelli sierici di LH, FSH e progesterone non sono stati influenzati in modo significativo. La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose raccomandata di 2 g/die e un'esposizione sistemica (AUC o C_{max}) di circa 1,3-2 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati alla dose raccomandata di 3 g/die.

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

Negli studi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/die (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/die (comprese anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte o meno quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di circa 0,3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Nel cane sono stati osservati effetti indesiderati gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati in clinica utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti indesiderati gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti indesiderati degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CellCept compresse

cellulosa microcristallina
polivinilpirrolidone (K-90)
carbossimetilcellulosa sodica reticolata
magnesio stearato

Film di rivestimento

idrossipropilmetilcellulosa
idrossipropilcellulosa
biossido di titanio (E171)
polietilenglicole 400
indigotina (E132)
ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio.

CellCept 500 mg compresse rivestite con film: 1 scatola contiene 50 compresse (in blister da 10 compresse)
confezioni multiple contenenti 150 (3 confezioni da 50) compresse

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

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

EU/1/96/005/002 CellCept (50 compresse)
EU/1/96/005/004 CellCept (confezione multipla da 150 [3x50] compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

- CellCept 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
- CellCept 1g/5 mL polvere per sospensione orale:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

- CellCept 250 mg capsule
- CellCept 500 mg compresse rivestite con film:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

• Piano di minimizzazione del rischio (RMP)

Non applicabile.

• Misure addizionali di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, un questionario di follow-up sulla gravidanza, oltre alla modalità di comunicazione, di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano consapevoli della teratogenicità e mutagenicità, della necessità di eseguire i test di gravidanza prima di iniziare la terapia con CellCept, di utilizzare contraccettivi sia da parte di pazienti di sesso maschile che femminile e cosa fare in caso di gravidanza durante trattamento con CellCept.

Il titolare dell'AIC deve assicurarsi che in ogni Stato membro in cui è commercializzato CellCept, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che si prevede possano prescrivere, dispensare o utilizzare CellCept siano provvisti del seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente.

Il materiale educativo per l'operatore sanitario deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Guida per gli operatori sanitari.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- Guida per i pazienti.

I materiali educativi devono contenere i seguenti elementi chiave:

Occorre prevedere guide diverse per gli operatori sanitari e per i pazienti. Per i pazienti, il testo dovrebbe essere opportunamente distinto per uomini e donne. Le seguenti aree devono essere coperte da queste guide:

- Un'introduzione in ciascuna guida spiegherà al lettore che lo scopo della guida è quello di informare che l'esposizione del feto deve essere evitata e come ridurre al minimo il rischio di difetti congeniti e aborto spontaneo associati a micofenolato mofetile. Verrà spiegato che, sebbene questa guida è molto importante, non fornisce tutte le informazioni relative a micofenolato mofetile e che l'RCP (per gli operatori sanitari) e il foglio illustrativo (per i pazienti) in dotazione con la specialità medicinale devono essere letti attentamente.
- Informazioni generali sulla teratogenicità e mutagenicità di micofenolato mofetile nell'uomo. Questa sezione fornisce importanti informazioni di base relative all'effetto teratogeno e mutageno di micofenolato mofetile. Verranno forniti dettagli sulla natura e l'entità del rischio, in linea con le informazioni fornite nell'RCP. Le informazioni fornite in questa sezione faciliteranno una corretta comprensione del rischio e spiegheranno le ragioni per le seguenti misure di prevenzione della gravidanza. Le guide devono anche ricordare che i pazienti non devono dare questo farmaco ad altre persone.
- Consulenza di pazienti: questa sezione sottolinea l'importanza di un dialogo approfondito, informativo e continuo tra paziente e operatore sanitario sui rischi in gravidanza associati a micofenolato mofetile e le strategie di minimizzazione pertinenti, comprese le scelte di trattamenti alternativi, se applicabile. Viene evidenziata la necessità di pianificare una gravidanza.
- La necessità di evitare l'esposizione del feto: utilizzo di contraccettivi da parte di pazienti potenzialmente fertili prima, durante e dopo il trattamento con micofenolato mofetile. Verrà raccomandato l'utilizzo di contraccettivi da parte di pazienti sessualmente attivi di sesso maschile (compresi gli uomini sottoposti a vasectomia) e pazienti di sesso femminile in età fertile. Verrà chiaramente indicata la necessità di una contraccezione prima, durante e dopo il trattamento con micofenolato mofetile, compresi i dettagli sulla durata della contraccezione dopo la sospensione della terapia.

Inoltre, la parte di testo relativa alle donne deve informare sulla necessità di sottoporsi al test di gravidanza prima e durante la terapia con micofenolato mofetile; con la raccomandazione di avere due test di gravidanza con esito negativo prima di iniziare la terapia e l'importanza della tempistica di questi test. Sarà inoltre spiegato la necessità di successivi test di gravidanza durante il trattamento.

- Raccomandazioni per i pazienti di non donare il sangue durante la terapia o per almeno 6 settimane dopo l'interruzione della terapia con micofenolato. Inoltre, gli uomini non devono donare lo sperma durante la terapia e per 90 giorni dopo l'interruzione del micofenolato.

- Consigli sulle azioni in caso si verifichi una gravidanza o se ne sospetta una durante o subito dopo il trattamento con micofenolato mofetile. I pazienti saranno informati che non devono interrompere il trattamento con micofenolato mofetile ma devono contattare immediatamente il proprio medico. Sarà spiegato che la corretta linea di azione, sulla base di una valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio, sarà determinata caso per caso attraverso un confronto tra il medico curante e il paziente.

Inoltre, deve essere concordato con le Autorità nazionali competenti un questionario di follow-up della gravidanza con dettagli dell'esposizione durante la gravidanza, inclusi i tempi e la dose; durata della terapia, prima e durante la gravidanza; farmaci concomitanti, rischi teratogeni noti e tutti i dettagli di malformazioni congenite.

Agenzia Italiana del Farmaco