

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

10 Novembre 2015

Micofenolato mofetile (CellCept): rischio serio di teratogenicità – nuove raccomandazioni importanti per uomini e donne sulla prevenzione della gravidanza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarla del rafforzamento delle raccomandazioni sulla prevenzione delle gravidanze durante il trattamento con micofenolato mofetile (un profarmaco dell'acido micofenolico).

Sintesi del profilo di sicurezza

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

Nel paragrafo 4.3 dell'RCP sono state aggiunte le seguenti controindicazioni:

- Micofenolato non deve essere usato in gravidanza se non in mancanza di un trattamento alternativo adeguato per la prevenzione del rigetto di trapianto.
- Micofenolato non deve essere somministrato a donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive altamente efficaci.
- Il trattamento con micofenolato nelle donne potenzialmente in età fertile non deve essere iniziato senza l'esito di un test di gravidanza, in modo da escludere l'uso involontario del medicinale durante la gravidanza.

Inoltre:

- I medici devono assicurarsi che sia le donne che gli uomini in trattamento con micofenolato comprendano il rischio di arrecare danno al bambino, nonché la necessità di una contraccezione efficace e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui sussista la possibilità di una gravidanza.
- Verrà fornito un materiale educativo.

Altre raccomandazioni sui test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con micofenolato mofetile, le donne in età fertile devono essersi sottoposte a un test di gravidanza al fine di escludere l'esposizione involontaria dell'embrione a micofenolato. Si raccomandano due test di gravidanza sul siero o sulle urine, con una sensibilità di almeno 25 mUI/ml; il secondo test deve essere effettuato 8 - 10 giorni dopo il primo e subito prima di iniziare la terapia con micofenolato mofetile. I test di gravidanza devono essere ripetuti in base alle necessità cliniche (ad esempio 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 informate di non interrompere il trattamento ma di consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Raccomandazioni sulla contraccezione per uomini e donne

Le donne potenzialmente in età fertile devono usare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente prima di iniziare la terapia con micofenolato mofetile, durante la stessa e per sei settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Agli uomini sessualmente attivi (ivi compresi quelli sottoposti a vasectomia) si raccomanda l'uso del preservativo durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione della terapia. Inoltre, alle donne, partner di pazienti trattati con micofenolato mofetile, si raccomanda di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per complessivi 90 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di micofenolato mofetile.

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.

Ulteriori informazioni di carattere generale relative all'aggiornamento in materia di sicurezza

Le suddette raccomandazioni sono il frutto di una revisione cumulativa delle anomalie congenite riscontrate. Tale revisione ha confermato il potente effetto teratogeno di micofenolato sull'uomo e ha dimostrato un aumento del tasso di malformazioni congenite e aborti spontanei associati a micofenolato rispetto ad altri medicinali:

- 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, sono emerse malformazioni nel 23-27% dei nati vivi da madri esposte a micofenolato mofetile durante la gravidanza (rispetto al 2-3% dei nati vivi nella popolazione complessiva e al 4-5% circa dei nati vivi da soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi trattati con immunosoppressori diversi da micofenolato mofetile).

Le malformazioni segnalate con maggiore frequenza sono state le seguenti (comprese malformazioni multiple):

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

- malformazioni delle dita (ad es. polidattilia, sindattilia);
- malformazioni tracheo-esofagee (ad es. atresia esofagea);
- malformazioni del sistema nervoso, come spina bifida;
- anomalie renali.

Materiale educativo

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiale educativo agli operatori sanitari. Il materiale educativo rinforzerà le avvertenze sulla teratogenità di micofenolato, fornirà consigli sulla contraccezione prima, durante e dopo la terapia, e sottolineerà la necessità di sottoporsi ai test di gravidanza. Le informazioni complete sul rischio teratogeno e i metodi di prevenzione delle gravidanze dovranno essere fornite alle donne in età fertile e, se pertinente, ai soggetti di sesso maschile.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa seria associata all'uso di micofenolato mofetile.

I medici e gli altri operatori sanitari, a norma di legge, devono trasmettere entro 2 giorni o entro 36 ore in caso di medicinali di origine biologica, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, le segnalazioni di sospette reazioni avverse, utilizzando l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) oppure compilando la scheda elettronica disponibile online (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc).

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.