

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 250 mg capsule.

## 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.

CellCept capsule: oblunghe, di colore blu e marrone con stampato in nero sulla parte superiore "CellCept 250" ed il logo della Casa farmaceutica 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 con CellCept deve essere iniziato e continuato da specialisti adeguatamente qualificati nei trapianti.

#### Utilizzo nel trapianto renale:

Adulti: la somministrazione di CellCept 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).

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni): la dose raccomandata di micofenolato mofetile è di 600 mg/m<sup>2</sup> somministrata per via orale due volte al giorno (fino ad un massimo di 2 g al giorno). CellCept capsule deve essere prescritto solamente a pazienti con una superficie corporea di almeno 1,25 m<sup>2</sup>. Ai pazienti con una superficie corporea compresa tra 1,25 e 1,5 m<sup>2</sup> CellCept 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 m<sup>2</sup> CellCept 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 severità della reazione.

Bambini (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 di CellCept orale 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).

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatriche con trapianto cardiaco.

Utilizzo nel trapianto epatico:

Adulti: CellCept 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).

Bambini: non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatriche con trapianto epatico.

Somministrazione negli anziani (65 anni o più): 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.

Somministrazione in caso di alterazione della funzionalità renale: nei pazienti sottoposti a trapianto renale con grave alterazione cronica della funzionalità renale (filtrazione glomerulare  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi 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 adattare la posologia (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico con insufficienza renale cronica grave.

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità epatica: non sono necessarie variazioni del dosaggio per i pazienti con trapianto renale con grave malattia del parenchima epatico. Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con grave malattia del parenchima epatico.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità a CellCept (vedere paragrafo 4.8). Pertanto CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico.

CellCept è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e la necessità di utilizzare contraccettivi vedere paragrafo 4.6.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di combinazione 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.

I pazienti trattati con CellCept devono essere informati circa la necessità di riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

Un'inibizione eccessiva del sistema immunitario aumenta il rischio di infezioni, comprese infezioni opportunistiche, infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8).

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.

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.

Poichè 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). Perciò teoricamente deve 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.

Si raccomanda di non somministrare CellCept insieme all'azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di CellCept con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

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 dell'MPAG (il glucuronide fenolico dell'MPA) 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 disfunzione 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 a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto se somministrato con antiacidi.

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 nell'utilizzo concomitante in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica: dev'essere usata prudenza con i medicinali in grado di interferire con la circolazione enteroepatica in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non influenza la farmacocinetica della ciclosporina A (CsA). Al contrario, se si interrompe il trattamento concomitante con ciclosporina, si deve prevedere un aumento dell'AUC dell'MPA del 30% circa.

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 dell'alterazione della funzionalità 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 alterata funzionalità renale in cui 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 farmacocinetica e la farmacodinamica dei contraccettivi orali non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche il paragrafo 5.2).

Rifampicina: in pazienti che non assumevano anche ciclosporina, la somministrazione concomitante 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.

Sirolimus: in pazienti con trapianto renale la somministrazione concomitante di CellCept e CsA ha condotto ad una riduzione dell'esposizione all'MPA del 30-50% rispetto a pazienti che assumono la combinazione di sirolimus e dosi similari di CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Sevelamer: quando si è somministrato CellCept in concomitanza con sevelamer si è osservata una diminuzione della  $C_{max}$  e dell'AUC 0-12 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.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non si è osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

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

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 trattati con tacrolimus. Comunque, in pazienti con trapianto renale, la concentrazione di tacrolimus non sembra essere alterata da CellCept (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica 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.

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).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Prima di iniziare la terapia con CellCept accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con CellCept richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

L'utilizzo di CellCept non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. CellCept deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto. I dati provenienti dall'uso di CellCept in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposti a CellCept in combinazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza sono state riportate malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie, in particolare orecchio esterno/medio formato in modo anormale o assente. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

Si è visto che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, CellCept è controindicato in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate fanno ritenere improbabile un tale effetto.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse evidenziate negli studi clinici:

Le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di CellCept in combinazione con ciclosporina e i corticosteroidi comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie:

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). Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6 % dei pazienti che hanno assunto CellCept (alla dose giornaliera di 2 o 3 g) in combinazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanoma sono occorsi nel 3,6 % dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificati nell'1,1 % dei pazienti. 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 opportunistiche:

Tutti i pazienti trapiantati hanno un rischio aumentato di infezioni opportunistiche; il rischio aumenta con la carica immunosoppressiva totale (vedere paragrafo 4.4). 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 (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), 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 %.

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni):

In uno studio clinico che ha arruolato 92 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 18 anni a cui era stato somministrato micofenolato mofetile per via orale alla dose di 600 mg/m<sup>2</sup> 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.

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

I pazienti anziani (≥ 65 anni) sono generalmente a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse a causa dell'immunosoppressione. I pazienti anziani che ricevono CellCept come parte di un regime immunosoppressivo di combinazione, 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.

Altre reazioni avverse:

Nella tabella seguente sono riportate le reazioni avverse, più o meno probabilmente correlate all'assunzione di CellCept, segnalate in 1 paziente su 10 o più e tra 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10 trattati con CellCept negli studi clinici controllati in pazienti con trapianto renale (dati relativi alla dose di 2 g giornalieri), cardiaco ed epatico.

**Reazioni avverse più o meno probabilmente correlate all'assunzione di CellCept riportate nei pazienti trattati con CellCept negli studi clinici nel trapianto renale, cardiaco ed epatico quando usato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi**

All'interno della classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono raggruppati per classi di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non noto (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica		Reazioni avverse al farmaco
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Sepsi, candidiasi gastrointestinale, infezione delle vie urinarie, herpes simplex, herpes zoster
	Comune	Polmonite, influenza, infezione del tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezione gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezione, bronchite, faringite, sinusite, infezione cutanea da funghi, candidiasi cutanea, candidiasi vaginale, rinite
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (comprese cisti e polipi)	Molto comune	-
	Comune	Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Molto comune	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Comune	Pancitopenia, leucocitosi
Alterazioni del metabolismo e della	Molto comune	-

Classificazione sistemica organica		Reazioni avverse al farmaco
nutrizione	Comune	Acidosi, iperpotassiemia, ipopotassiemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipemia, ipofosfatemia, iperuricemia, gotta, anoressia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	-
	Comune	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazioni del pensiero, insonnia
Alterazioni del sistema nervoso	Molto comune	-
	Comune	Convulsioni, ipertonia, tremore, sonnolenza, miastenia, vertigini, cefalea, parestesia, disgeusia
Alterazioni cardiache	Molto comune	-
	Comune	Tachicardia
Alterazioni del sistema vascolare	Molto comune	-
	Comune	Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Molto comune	-
	Comune	Effusioni pleuriche, dispnea, tosse
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Molto comune	Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea
	Comune	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileo, colite, ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, costipazione, dispepsia, flatulenza, eruttazioni
Alterazioni del sistema epatobiliare	Molto comune	-
	Comune	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	-
	Comune	Ipertrofia cutanea, rash, acne, alopecia
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Molto comune	-
	Comune	Artralgia
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Molto comune	-
	Comune	Alterazione della funzionalità renale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Molto comune	-
	Comune	Edema, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia
Indagini diagnostiche	Molto comune	-
	Comune	Aumento degli enzimi epatici, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattico deidrogenasi nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso

Nota: negli studi di fase III per la prevenzione del rigetto nel trapianto renale, cardiaco ed epatico, sono stati trattati, rispettivamente, 501 (2 g di CellCept al giorno), 289 (3 g di CellCept al giorno) e 277 (2 g e.v./3 g orali di CellCept al giorno) pazienti.

I seguenti effetti indesiderati comprendono le reazioni avverse che si sono verificate nell'esperienza post marketing:

La tipologia delle reazioni avverse riportate successivamente alla commercializzazione di CellCept sono simili a quelle rilevate durante gli studi clinici controllati nel trapianto renale, cardiaco ed epatico. Le reazioni avverse addizionali sono riportate di seguito con le frequenze indicate tra parentesi se note.

Apparato gastroenterico: colite, compresa la colite da citomegalovirus (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pancreatite (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e atrofia dei villi intestinali.

Disordini correlati all'immunosoppressione: infezioni a rischio per la vita, comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici. Sono state riportate agranulocitosi (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e neutropenia; si consiglia pertanto un regolare monitoraggio dei pazienti che assumono CellCept (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi isolati di anemia aplastica e depressione midollare nei pazienti trattati con CellCept, alcuni dei quali sono risultati fatali.

Ipersensibilità: sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi edema angioneurotico e reazione anafilattica.

Patologie congenite: vedere ulteriori dettagli al paragrafo 4.6.

## **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).

E' 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

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; 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.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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. 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.

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucuroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

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 clinicamente utilizzate, 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.

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

#### Alterazione della funzionalità renale:

In uno studio con dose unica (6 soggetti/gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave disfunzione renale cronica (filtrazione glomerulare < 25 ml•min<sup>-1</sup>•1,73 m<sup>-2</sup>) era del 28 - 75 % superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave disfunzione renale rispetto ai soggetti con disfunzione renale meno grave 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 disfunzione renale cronica grave. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con trapianto cardiaco o epatico affetti da disfunzione renale cronica grave.

#### Ripresa ritardata della funzione renale:

Nei pazienti in cui l'organo renale trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC<sub>0-12</sub> 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<sub>0-12</sub>) 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.

#### Alterazione della funzionalità 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 questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia 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.

#### Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni):

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in 49 pazienti pediatriche con trapianto renale trattati con 600 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Pazienti anziani (65 anni o più):

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano non è stato formalmente valutato.

#### Contraccettivi orali:

La farmacocinetica dei contraccettivi orali non è stata influenzata dalla somministrazione contemporanea di CellCept (vedere anche paragrafo 4.5). 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 0,15 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.

### **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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) 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.

In dosi orali fino a 20 mg•kg<sup>-1</sup>•die<sup>-1</sup> il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto renale e un'esposizione sistemica di 1,3 - 2 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 3 g/die nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg•kg<sup>-1</sup>•die<sup>-1</sup>, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte 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. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione o in quelle della generazione successiva.

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<sup>-1</sup>•die<sup>-1</sup> (compresi anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg•kg<sup>-1</sup>•die<sup>-1</sup> (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.



Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio, non aprire né rompere le capsule di CellCept. Evitare l'inalazione o il contatto diretto con la pelle o con le mucose della polvere contenuta nelle capsule di CellCept. Se è avvenuto un contatto, lavare bene la superficie con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua corrente.

Il prodotto 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

#### **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)

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

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

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2007

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