



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2015  
EMA/680077/2015

## EMA raccomanda ulteriori misure per evitare l'uso di micofenolato durante la gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere esposte al farmaco a meno che non ci sia alcuna alternativa adatta per prevenire il rigetto del trapianto

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha comunicato che il micofenolato, un farmaco impiegato per i trapianti (autorizzato con procedura centralizzata con il nome di CellCept e con procedura nazionale sotto vari nomi) non deve essere usato in gravidanza a meno che non siano disponibili alternative idonee per prevenire il rigetto del trapianto. Questa raccomandazione segue una nuova valutazione di routine dei benefici e della sicurezza di questi farmaci, che ha fornito prove aggiornate sul rischio di difetti alla nascita e aborti spontanei di donne in gravidanza che sono state esposte al farmaco.

Sebbene le informazioni sul prodotto di questi medicinali già contengano avvertenze sull'impiego di questi prodotti in gravidanza, queste saranno notevolmente rafforzate con l'aggiunta di nuove controindicazioni, avvertenze e informazioni. Le informazioni sul prodotto aggiornate enfatizzeranno che le donne e gli uomini che impiegano il medicinale devono utilizzare un contraccettivo efficace e che, se necessario, devono essere utilizzati prima e durante il trattamento i test di gravidanza per escludere gravidanze indesiderate. Inoltre, i medici dovrebbero adeguatamente spiegare i rischi ai pazienti ed ai loro partner, e a questo fine saranno forniti materiali educazionali per i pazienti e gli operatori sanitari per aiutarli in questo compito.

### Informazioni per i pazienti

- I medicinali contenenti Micofenolato sono destinati ai pazienti che hanno avuto un trapianto d'organo. Aiutano a prevenire il rigetto dell'organo trapiantato inibendo il sistema immunitario.
  - Se una donna incinta è esposta al micofenolato, o assumendolo per se stessa o attraverso rapporti sessuali non protetti con un uomo che ha assunto il farmaco, è probabile che possa verificarsi un danno per lo sviluppo del bambino. Circa la metà di tutte le gravidanze nelle donne che assumono il farmaco terminano con un aborto spontaneo, e circa un quarto dei bambini nati vivi ha mostrato difetti alla nascita.
  - Il micofenolato non deve pertanto essere utilizzato in donne in gravidanza o che potrebbero avere una gravidanza a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo per prevenire il rigetto da trapianto.
  - Prima di iniziare il trattamento, le donne che potrebbero avere una gravidanza devono essere sottoposte ad un test di gravidanza. Si raccomanda di effettuare un test circa 8 -10 giorni prima di
-

iniziare il trattamento e un altro immediatamente prima che cominci il trattamento. I test di gravidanza devono essere ripetuti se necessario durante il trattamento (per esempio in caso di mancata contraccezione).

- Durante il trattamento con micofenolato e per sei settimane successive al termine del trattamento, le donne che sono in età fertile, devono usare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente.
- Agli uomini sessualmente attivi che assumono micofenolato si consiglia di usare il preservativo durante i rapporti sessuali e di continuare ad usarlo per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento; le loro partner devono utilizzare un contraccettivo efficace durante lo stesso periodo.
- I pazienti che assumono micofenolato non dovrebbero donare sangue durante il trattamento e per 6 settimane dopo, e gli uomini non dovrebbero donare sperma durante il trattamento e per 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento.
- I pazienti non devono interrompere l'assunzione del farmaco senza consiglio medico. Se le donne durante il trattamento pensano di poter essere in gravidanza devono consultare immediatamente il proprio medico.
- Ai pazienti saranno fornite informazioni e consulenza sui possibili rischi se si utilizza il micofenolato durante la gravidanza. I pazienti che hanno qualsiasi dubbio in merito devono consultare un professionista sanitario.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Micofenolato (CellCept o acido micofenolico) è confermato quale medicinale teratogeno ed è associato ad un aumento del tasso di aborti spontanei e malformazioni congenite rispetto ad altri immunosoppressori.
- Non deve essere usato in gravidanza a meno che non ci sia alcuna alternativa adatta per prevenire il rigetto del trapianto. La gravidanza deve essere esclusa con l'uso di test sierici sensibili o delle urine; si raccomanda di effettuare un test da 8 a 10 giorni prima di iniziare il micofenolato e un altro subito prima di iniziare il trattamento.
- Il Micofenolato non deve essere utilizzato in donne in età fertile a meno che non si utilizzi una contraccezione molto efficace. Le donne dovrebbero utilizzare due metodi contraccettivi affidabili contemporaneamente prima di iniziare la terapia, durante la stessa, e per 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento.
- Agli uomini sessualmente attivi (compreso i vasectomizzati) che assumono micofenolato si raccomanda durante il trattamento e nei 90 giorni successivi di usare il preservativo nei rapporti sessuali; alle partner potenzialmente fertili si raccomanda inoltre di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per lo stesso periodo.
- I pazienti devono essere avvisati che non devono donare sangue durante e per 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento, e gli uomini non devono donare sperma durante la terapia e nei 90 giorni successivi al termine del trattamento.
- I pazienti devono essere informati per assicurarsi che comprendano i rischi e le misure necessarie per ridurre al minimo i rischi. Devono essere informati di non interrompere il trattamento con micofenolato senza parlare con un operatore sanitario, e di consultarlo immediatamente se pensano di trovarsi in stato di gravidanza.
- Sarà diffusa una "Nota Informativa Importante" e le aziende forniranno materiali educazionali sul rischio teratogeno e informazioni sulla contraccezione e i test di gravidanza.

Le raccomandazioni EMA si basano sulla valutazione delle evidenze aggiornate sui rischi teratogeni.

- Una revisione cumulativa ha rilevato che circa il 45- 49% delle gravidanze delle donne esposte a micofenolato sono terminate con un aborto spontaneo, a fronte di frequenze indicate dal 12 al 33% di pazienti sottoposti a trapianto di organo solido trattate con altri immunosoppressori.
- L'incidenza di malformazioni nei figli di madri esposte al micofenolato durante la gravidanza è pari al 23-27% rispetto al 4-5% dei pazienti sottoposti a trapianto trattati con altri immunosoppressori, e 2-3% osservata nella popolazione generale. Malformazioni associate con micofenolato hanno incluso anomalie dell'orecchio, occhi e del viso, cardiopatie congenite tra cui difetti del setto, polidattilia o sindattilia, malformazioni tracheo-esofagee quali atresia esofagea, effetti sul sistema nervoso come la spina bifida, e anomalie renali.

---

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Micofenolato (CellCept o dell'acido micofenolico) è un immunosoppressore (un medicinale che sopprime l'azione del sistema immunitario, che è considerato la difesa naturale dell'organismo). E' approvato per l'impiego con altri farmaci per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato nei pazienti trattati con un trapianto di rene, del cuore o del fegato. Nell'Unione europea, CellCept è stato autorizzato con procedura centralizzata con il nome di CellCept dal 1996, e il micofenolato è stato inoltre autorizzato attraverso diverse procedure nazionali con il nome di Myfortic e altri nomi.

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

Questo aggiornamento delle informazioni del prodotto segue una normale rivalutazione del rapporto beneficio-rischio del farmaco noto come "rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza" denominato 'PSUR', portato a termine dal Comitato di Valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), la commissione competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano. Tutti i farmaci approvati nell'UE sono sottoposti a tali rivalutazioni in periodi definiti, per garantire che il bilancio tra i benefici e i rischi resti favorevole.

In seguito alla revisione il PRAC ha raccomandato le modifiche alle informazioni del prodotto, che sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che è responsabile delle problematiche concernenti i medicinali per uso umano. Il CHMP ha approvato le modifiche per CellCept nel contesto di una procedura chiamata 'variazione di tipo II'. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'Unione europea. Verranno intraprese ulteriori azioni a livello nazionale per allineare le informazioni del prodotto per gli altri medicinali contenenti micofenolato.