

## **CELLCEPT (MYKOFENOLATMOFETIL): risk för teratogenicitet**

### **VÄGLEDNING TILL VÅRDGIVARE**

#### **Inledning**

Denna vägledning har tagits fram för att belysa riskerna för barnet vid exponering för mykofenolat under graviditet och för att minska antalet graviditeter under behandling med detta teratogena läkemedel.

Använd denna vägledning vid diskussion med patienten och för att bemöta frågor och funderingar som patienten kan ha.

Även om denna vägledning ger viktig information angående negativa graviditetsutfall som förknippas med mykofenolat, vänligen se bifogad produktresumé för CellCept för fullständig information om mykofenolat. Produktresumén finns även på [www.fass.se](http://www.fass.se).

#### **Risker vid graviditet som förknippas med mykofenolat**

##### Prekliniska bevis

Mykofenolat är en stark teratogen som förknippas med en ökad frekvens av spontanta aborter och medfödda missbildningar jämfört med andra immunsuppressiva medel. Ingen specifik mekanism för teratogenicitet och mutagenicitet har identifierats. Prekliniska tester har emellertid visat fosterresorption och missbildningar hos råttor och kaniner i frånvaro av maternell toxicitet. Två genotoxicitetsstudier indikerade att mykofenolat har potentialen att orsaka kromosomal skada vid kraftigt cytotoxiska dosnivåer.

##### Kliniska bevis vid fall där modern exponerats

En genomgång av kumulativa data visade att cirka 45% till 49% av graviditeter hos kvinnor som exponerats för mykofenolat resulterade i spontan abort, jämfört med en rapporterad frekvens på 12% till 33% hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel. Den rapporterade incidensen av missbildningar hos barn till mödrar som exponerats för mykofenolat under graviditet är 23% till 27% jämfört med 4% till 5% hos transplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel och 2% till 3% i den totala populationen.

Missbildningar som förknippas med mykofenolat omfattar missbildningar av öron, ögon och ansikte, kongenital hjärtsjukdom inkluderande förmaks- och kammarseptumdefekter, polydaktyli eller syndaktyli, trakeoesofageala missbildningar såsom esofageal atresi, påverkan på nervsystemet såsom spina bifida och missbildningar på njurarna.

Patienter som löper risk för negativa graviditetsutfall efter exponering för mykofenolat inkluderar:

- Gravida patienter.
- Alla fertila kvinnliga patienter (dvs flickor som har kommit i puberteten och alla kvinnor som har livmoder och som inte har passerat menopaus).

#### Kliniska bevis vid fall där fadern exponerats

De begränsade kliniska bevis som finns tillgängliga från graviditeter där fadern exponerats för mykofenolat tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall.

Mykofenolat är en stark teratogen och kan potentiellt finnas i sädesvätska. Emellertid tyder beräkningar på att mängden som möjligen skulle kunna överföras till en kvinna är på en nivå som sannolikt inte har någon effekt. Mykofenolat har visats vara genotoxiskt i djurstudier vid koncentrationer som endast med liten marginal överskrider den terapeutiska exponeringen för människa. Därför kan risken för genotoxiska effekter på spermier inte helt uteslutas.

Som en försiktighetsåtgärd ska manliga patienter och deras kvinnliga partners göras medvetna om denna möjliga risk och rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel.

#### **Rådgivning till patienten**

Innan behandling med mykofenolat inleds eller fortsätter måste kvinnliga och manliga patienter utbildas om den ökade risken för spontan abort och medfödda missbildningar som förknippas med exponering för mykofenolat. Du ska säkerställa att kvinnor och män som tar mykofenolat förstår riskerna för att fostret kan skadas, behovet av effektivt preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet. Informationen som du delar med dig av i denna diskussion ska stödjas av "CellCept vägledning till patienter" och bipacksedeln.

I synnerhet bör du:

- Informera riskpatienter för att säkerställa att de förstår riskerna och åtgärderna som krävs för att minimera riskerna.
- Förse kvinnliga och manliga patienter i riskzonen med "CellCept vägledning till patienter" och svara på frågor och funderingar som patienterna har.
- Förklara vikten av graviditetstester, hur dessa görs och tidpunkter när graviditetstest ska göras före och under behandlingen med mykofenolat.
- Ge information om användning av effektiva preventivmedel innan och under hela behandlingstiden med mykofenolat samt under 6 veckor (kvinnliga patienter) respektive 90 dagar (manliga patienter) efter att de slutat ta mykofenolat.
- Informera patienter som tar mykofenolat att de måste tala om för dig i förväg om de funderar på att bli gravida eller skaffa barn så du kan diskutera andra möjliga behandlingsalternativ med dem.
- Informera patienter som behandlas med mykofenolat att de inte ska lämna blod under behandlingen eller under 6 veckor efter det att behandlingen upphört. Manliga

patienter får inte donera sädesvätska under behandlingen eller under 90 dagar efter det att behandlingen upphört.

- Informera patienter att detta läkemedel endast är avsett för dem, de får inte ge det till någon annan och de ska återlämna oanvänt läkemedel till apoteket när behandlingstiden är slut.

## **Graviditetstest**

Mykofenolat får inte användas under graviditet såvida inte annan lämplig behandling för att förebygga transplantatavstötning saknas.

Innan behandling med mykofenolat startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att foster oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8 till 10 dagar efter det första testet och omedelbart före behandling med mykofenolatmofetil startar. Graviditetstest ska upprepas när det är kliniskt relevant (t ex om ett uppehåll i användningen av preventivmedel har rapporterats). Resultaten av alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter ska instrueras att omedelbart konsultera sin läkare om graviditet inträffar.

## **Krav på preventivmedel**

### Kvinnor

Mykofenolat är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. På grund av den stora risken för spontan abort och mykofenolats teratogena potential måste fertila kvinnor använda minst en form av effektivt preventivmedel innan behandling med mykofenolat startar, under behandlingen och under 6 veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod.

Två kompletterande former av preventivmedel är mer effektivt och är därför att föredra.

### Män

I avsaknad av tillräckliga data för att utesluta en risk för att fostret skadas, rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats.

## **Vad man ska göra om graviditet inträffar**

Tillvägagångssättet efter exponering för mykofenolat under graviditet bör baseras på patientens individuella nytta-riskprofil och beslut om åtgärder fattas från fall till fall genom en diskussion mellan den behandlande läkaren och patienten.

Om du behöver ytterligare kopior av vägledningarna till patient eller vårdgivare kontakta Roche AB antingen via e-post [sverige.medinfo@roche.com](mailto:sverige.medinfo@roche.com), adress Roche AB, Box 1228, 171 23 Solna eller telefon 08-726 1200.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska rapportera alla fall av exponering för CellCept under graviditet (oavsett utfall) till Roche AB via e-post [stockholm.adverse\\_event\\_reports@roche.com](mailto:stockholm.adverse_event_reports@roche.com).