

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 15-December-2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

CellCept 250 mg [111-34-29434-00]

CellCept 500 mg [111-35-29435-00, 111-35-29435-01]

שם בעל הרישום: **Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd**

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

| ההחמרות המבוקשות - עלון לרופא | | |
|--|--|---|
| טקסט חדש | טקסט נוכחי | פרק בעלון |
| <p>[...]</p> <p>CellCept should not be given to women of childbearing potential who are not using highly effective contraception (see section 4.6).</p> <p>CellCept treatment should not be initiated in women of child bearing potential without providing a pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy (see section 4.6).</p> <p>CellCept should not be used during pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection (see section 4.6).</p> <p>[...]</p> | <p>N/A</p> | 4.3 Contraindications |
| <p>[...]</p> <p>Interactions</p> <p>Caution should be exercised when switching combination therapy from regimens containing immunosuppressants, which interfere with MPA enterohepatic recirculation e.g. ciclosporin to others devoid of this effect e.g. sirolimus, belatacept, or vice versa, as this might result in changes of MPA exposure. Drugs of other classes which interfere with MPA's enterohepatic cycle e.g. cholestyramine should be used with caution due to their potential to reduce the plasma levels and efficacy of CellCept (see also section 4.5).</p> <p>[...]</p> <p>Special populations</p> <p>Elderly patients may be at an increased risk of adverse events such as certain infections (including cytomegalovirus tissue invasive disease)</p> | <p>[...]</p> <p>In view of the significant reduction in the AUC of MPA by cholestyramine, caution should be used in the concomitant administration of CellCept with medicinal products that interfere with enterohepatic recirculation because of the potential to reduce the efficacy of CellCept.</p> <p>[...]</p> | 4.4 Special warnings and precautions for use |

and possibly gastrointestinal haemorrhage and pulmonary oedema, compared with younger individuals (see section 4.8).

Teratogenic effects

Mycophenolate is a powerful human teratogen. Spontaneous abortion (rate of 45-49%) and congenital malformations (estimated rate of 23-27%) have been reported following MMF exposure during pregnancy. Therefore CellCept is contraindicated in pregnancy unless there are no suitable alternative treatments to prevent transplant rejection. Female and male patients of reproductive potential should be made aware of the risks and follow the recommendations provided in section 4.6. (e.g. contraceptive methods, pregnancy testing) prior to, during, and after therapy with CellCept. Physicians should ensure that women and men taking mycophenolate understand the risk of harm to the baby, the need for effective contraception, and the need to immediately consult their physician if there is a possibility of pregnancy.

Contraception (see section 4.6)

Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).

Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.

Additional precautions

Patients should not donate blood during therapy or for at least 6 weeks following discontinuation of mycophenolate. Men should not donate semen during therapy or for 90 days following discontinuation of mycophenolate.

| | | |
|--|--|--|
| <p>[...]</p> <p>Ciclosporin A Ciclosporin A (CsA) pharmacokinetics are unaffected by mycophenolate mofetil. In contrast, if concomitant ciclosporin treatment is stopped, an increase in MPA AUC of around 30% should be expected. CsA interferes with MPA enterohepatic recycling, resulting in reduced MPA exposures by 30-50% in renal transplant patients treated with CellCept and CsA compared with patients receiving sirolimus or belatacept and similar doses of CellCept (see also section 4.4). Conversely, changes of MPA exposure should be expected when switching patients from CsA to one of the immunosuppressants which does not interfere with MPA's enterohepatic cycle.</p> <p>Telmisartan Concomitant administration of telmisartan and CellCept resulted in an approximately 30% decrease of MPA concentrations. Telmisartan changes MPA's elimination by enhancing PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) expression, which in turn results in an enhanced UGT1A9 expression and activity. When comparing rates of transplant rejection, rates of graft loss or adverse event profiles between CellCept patients with and without concomitant telmisartan medication, no clinical consequences of the pharmacokinetic drug-drug interaction were seen.</p> <p>[...]</p> | <p>[...]</p> <p>Ciclosporin A: Ciclosporin A (CsA) pharmacokinetics are unaffected by mycophenolate mofetil. In contrast, if concomitant ciclosporin treatment is stopped, an increase in MPA AUC of around 30% should be expected.</p> <p>[...]</p> <p>Sirolimus: in renal transplant patients, concomitant administration of CellCept and CsA resulted in reduced MPA exposures by 30-50% compared with patients receiving the combination of sirolimus and similar doses of CellCept (see also section 4.4).</p> <p>[...]</p> | <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> |
| <p>Contraception in males and females</p> <p>CellCept is contraindicated in women of childbearing potential who are not using highly effective contraception. Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).</p> <p>Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for</p> | | <p>4.6 Pregnancy and lactation</p> |

at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.

Pregnancy:

CellCept is contraindicated during pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection. Treatment should not be initiated without providing a negative pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy (see section 4.3).

Female and male patients of reproductive potential must be made aware of the increased risk of pregnancy loss and congenital malformations at the beginning of the treatment and must be counseled regarding pregnancy prevention, and planning.

Before starting CellCept treatment, women of child bearing potential should have a pregnancy test in order to exclude unintended exposure of the embryo to mycophenolate. Two serum or urine pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL are recommended; the second test should be performed 8 – 10 days after the first one and immediately before starting mycophenolate mofetil.

Pregnancy tests should be repeated as clinically required (e.g. after any gap in contraception is reported). Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient. Patients should be instructed to consult their physician immediately should pregnancy occur.

Mycophenolate is a powerful human teratogen, with an increased risk of spontaneous abortions and congenital malformations in case of exposure during pregnancy.

* Spontaneous abortions have been reported in 45 to 49% of pregnant women exposed to mycophenolate mofetil, compared to a reported rate of between 12 and 33% in solid organ transplant patients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil.

* Based on literature reports, malformations occurred in 23 to 27% of

Pregnancy

It is recommended that CellCept therapy should not be initiated until a negative pregnancy test has been obtained. Effective contraception must be used before beginning CellCept therapy, during therapy, and for six weeks following discontinuation of therapy (see section 4.5). Patients should be instructed to consult their physician immediately should pregnancy occur.

The use of CellCept is not recommended during pregnancy and should be reserved for cases where no more suitable alternative treatment is available. CellCept should be used in pregnant women only if the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

There is limited data from the use of CellCept in pregnant women. However, congenital malformations including ear malformations, i.e. abnormally formed or absent external/middle ear, have been reported in children of patients exposed to CellCept in combination with other immunosuppressants during pregnancy. Cases of spontaneous abortions have been reported in patients exposed to CellCept. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

live births in women exposed to mycophenolate mofetil during pregnancy (compared to 2 to 3 % of live births in the overall population and approximately 4 to 5% of live births in solid organ transplant recipients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil).

Congenital malformations, including reports of multiple malformations, have been observed postmarketing in children of patients exposed to CellCept during pregnancy in combination with other immunosuppressants. The following malformations were most frequently reported:

- * Abnormalities of the ear (e.g. abnormally formed or absent external/middle ear), external auditory canal atresia;
- * Congenital heart disease such as atrial and ventricular septal defects;
- * Facial malformations such as cleft lip, cleft palate, micrognathia and hypertelorism of the orbits;
- * Abnormalities of the eye (e.g. coloboma);
- * Malformations of the fingers (e.g. polydactyly, syndactyly);
- * Tracheo-Oesophageal malformations (e.g. oesophageal atresia);
- * Nervous system malformations such as spina bifida;
- * Renal abnormalities.

In addition there have been isolated reports of the following malformations:

- Microphthalmia;
- congenital choroid plexus cyst;
- septum pellucidum agenesis;
- olfactory nerve agenesis.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

[...]

The following undesirable effects cover adverse reactions from post-marketing experience:

[...]

Pregnancy, puerperium and perinatal conditions

Cases of spontaneous abortions have been reported in patients exposed to mycophenolate mofetil, mainly in the first trimester, see section 4.6.

Congenital disorders:

Congenital malformations have been observed post-marketing in children of patients exposed to CellCept in combination with other immunosuppressants. See further details in section 4.6.

The following undesirable effects cover adverse reactions from post-marketing experience:

[...]

Congenital disorders:

See further details in section 4.6.

4.8 Undesirable effects

5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

Biotransformation

MPA is metabolised principally by glucuronyl transferase (isoform UGT1A9) to form the inactive phenolic glucuronide of MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG is converted back to free MPA via enterohepatic recirculation. A minor acylglucuronide (AcMPAG) is also formed. **AcMPAG is pharmacologically active and is suspected to be responsible for some of MMF's side effects (diarrhoea, leucopenia).**

Elimination

A negligible amount of substance is excreted as MPA (< 1 % of dose) in the urine. Oral administration of radiolabelled mycophenolate mofetil results in complete recovery of the administered dose with 93 % of the administered dose recovered in the urine and 6 % recovered in the faeces. Most (about 87 %) of the administered dose is excreted in the urine as MPAG. At clinically encountered concentrations, MPA and MPAG are not removed by haemodialysis. However, at high MPAG plasma concentrations (> 100µg/ml), small amounts of MPAG are removed.

By interfering with enterohepatic circulation of the drug, bile acid sequestrants such as cholestyramine, reduce MPA AUC (see section 4.9).

MPA's disposition depends on several transporters. Organic anion-transporting polypeptides (OATPs) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) are involved in MPA's disposition; OATP isoforms, MRP2 and breast cancer resistance protein (BCRP) are transporters associated with the glucuronides' biliary excretion. Multidrug resistance protein 1 (MDR1) is also able to transport MPA, but its contribution seems to be confined to the absorption process. In the kidney MPA and its metabolites potentially interact with renal organic anion transporters.

[...]

[...]

Biotransformation

MPA is metabolised principally by glucuronyl transferase to form the phenolic glucuronide of MPA (MPAG), which is not pharmacologically active.

Elimination

A negligible amount of substance is excreted as MPA (< 1 % of dose) in the urine. Orally administered radiolabelled mycophenolate mofetil results in complete recovery of the administered dose with 93 % of the administered dose recovered in the urine and 6 % recovered in the faeces. Most (about 87 %) of the administered dose is excreted in the urine as MPAG. At clinically encountered concentrations, MPA and MPAG are not removed by haemodialysis. However, at high MPAG plasma concentrations (> 100µg/ml), small amounts of MPAG are removed.

[...]

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך: 15 בדצמבר 2015

.....

.....

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך 15-December-2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

CellCept 250 mg [111-34-29434-00]

CellCept 500 mg [111-35-29435-00, 111-35-29435-01]

שם בעל הרישום: Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

| ההחמרות המבוקשות | | |
|---|------------|------------------|
| טקסט חדש | טקסט נוכחי | פרק בעלון |
| אזהרה: mycophenolate גורם להפלות ומומים מולדים. אין להתחיל את הטיפול בסלספט בנשים בגיל הפוריות, ללא בדיקת הריון שלילית לפני תחילת הטיפול. | N/A | מידע חשוב לעיוןך |

| | | |
|--|---|---|
| | | <p>יש להישמע להנחיות למניעת הריון שינתו לך על ידי הרופא המטפל.</p> <p>לפני נטילת התכשיר, יש להיוועץ ברופא שנית באם לא הבנת את ההנחיות במלואן.</p> <p>למידע נוסף, ראה סעיף "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" וסעיף "הריון, מניעת הריון והנקה".</p> <p>[...]</p> |
| <p>לפני השימוש בתרופה - אין להשתמש בתרופה אם:</p> | <p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> הינך בהיריון או מניקה. אתה רגיש (אלרגי) ל-mycophenolate mofetil או mycophenolic acid, לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה פרק 6 – "מידע נוסף"). <p>במידה ואחד מן המצבים הנ"ל חל עליך, אל תיטול את התרופה. אם אינך בטוח, פנה לרופא המטפל שלך או לרוקח לפני נטילת התרופה.</p> | <p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> אתה רגיש (אלרגי) ל-mycophenolate mofetil, mycophenolic acid או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים, ראה פרק 6 – "מידע נוסף"). הנך אישה בגיל הפוריות ולא העברת בדיקת הריון שלילית לפני קבלת המרשם הראשון לספספט, זאת מכיוון ש mycophenolate גורם להפלות ומומים מולדים. הנך בהיריון, מתכננת הריון או שאת חושבת שאת בהריון. אינך משתמש בשיטות יעילות למניעת הריון (למידע נוסף, ראה סעיף "הריון, מניעת הריון והנקה"). בהנקה <p>במידה ואחד מן המצבים הנ"ל חל עליך, אל תיטול את התרופה. אם אינך בטוח, פנה לרופא המטפל שלך או לרוקח לפני נטילת סלספט.</p> |
| <p>לפני השימוש בתרופה - אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</p> | <p>N/A</p> | <p>[...]</p> <p>אין לתרום דם במהלך הטיפול בסלספט ועד 6 שבועות לפחות לאחר סיום הטיפול.</p> <p>בגברים, אין לתרום זרע במהלך הטיפול בסלספט ועד 90 יום לפחות לאחר סיום הטיפול.</p> |
| <p>ההיריון, מניעת הריון והנקה</p> | <p>ההיריון:</p> <p>אם הינך בהיריון, אין לקחת סלספט, משום שהשימוש בתרופה זו עלול לגרום להפלות או לנזק לעובר (לדוגמא פגיעה בהתפתחות האוזניים).</p> <p>במצבים מסוימים ייתכן כי את והרופא המטפל שלך תחליטו שהיתרונות של הטיפול בתרופה סלספט לבריאותך חשובים יותר מן הסיכונים האפשריים לעובר שלך. אם את מתכננת להיכנס להיריון, התייעצי תחילה עם הרופא המטפל. הרופא ייעץ לך לגבי תרופות אחרות שתוכלי לקחת בכדי למנוע את דחיית האיבר המושתל.</p> <p>אם את חושבת שהנך בהיריון עלייך לדווח על כך לרופא מיד, אולם אל תפסיקי ליטול את התרופה עד אשר את פוגשת את הרופא.</p> <p>אם את עלולה להיכנס להיריון, עלייך</p> | <p>מניעת הריון בנשים הנוטלות סלספט:</p> <p>בנשים בגיל הפוריות אשר נרשם להן טיפול בספספט, יש להשתמש תמיד בשתי שיטות יעילות למניעת הריון:</p> <ul style="list-style-type: none"> לפני תחילת הטיפול בסלספט במהלך כל הטיפול בסלספט במשך 6 שבועות לאחר הפסקת הטיפול בסלספט <p>יש להיוועץ ברופא המטפל לגבי האמצעים המתאימים ביותר עבורך למניעת הריון. אמצעי מניעה אלה יקבעו בהתאם למצבך.</p> <p>יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם את חושבת כי אמצעי המניעה לא היה יעיל או אם שכחת לקחת גלולה למניעת הריון.</p> <p>[...]</p> <p>מניעת הריון בגברים הנוטלים סלספט</p> |

| | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • תמיד יש להשתמש בקונדום בזמן הטיפול ועד 90 יום לאחר סיום נטילת סלספט. • אם הנך מתכנן הריון עם בת זוגך, הרופא ישוחח עמך בנוגע לסיכונים והטיפולים החלופיים שאתה יכול לנטול על מנת למנוע את דחיית האיבר המושל. <p>הריון והנקה: יש להימנע ברופא המטפל או ברוקח לפני נטילת התכשיר, אם הנך בהריון, מניקה, מתכננת הריון או שאת חושבת שאת בהריון.</p> <p>הרופא ישוחח עמך על הסיכונים בהריון והטיפולים החלופיים שניתן לנטול על מנת למנוע את דחיית האיבר המושל, במקרים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • הנך מתכננת הריון • לא קיבלת או את חושבת שלא קיבלת וסת, יש לך דימום וסת, שונה מהרגיל, או את חושדת שאת בהריון • קיימת יחסי מין ללא שימוש באמצעי מניעה יעיל <p>יש להודיע לרופא מיד באם נכנסת להריון במהלך הטיפול בסלספט. יחד עם זאת, יש להמשיך בנטילת סלספט עד לפגישה עם הרופא.</p> <p>הריון:</p> <p>mycophenolate גורם להפלות בשכיחות גבוהה מאוד (50%) ולמומים מולדים חמורים (-23% (27%).</p> <p>מומים מולדים אשר דווחו, כוללים: מומים באוזניים, בעיניים, בפנים (שפה שסועה/חרך שסוע), בהתפתחות האצבעות, הלב, בושט (צינור מחבר את הגרון לקיבה), בכליות ובמערכת העצבים (לדוגמה שדרה שסועה – עצמות עמוד השדרה לא מתפתחות כראוי). התינוק שלך עלול להיפגע על ידי אחד או יותר מהמומים המופיעים מעלה.</p> <p>אין להתחיל את הטיפול בסלספט בנשים בגיל הפוריות, ללא בדיקת הריון שלילית לפני תחילת הטיפול. יש להישמע להנחיות למניעת הריון שינתו לך על ידי הרופא המטפל. הרופא יכול לבקש בדיקת הריון נוספת על מנת להבטיח שאינן בהריון לפני התחלת הטיפול.</p> <p>[...]</p> | <p>לבצע בדיקת הריון לפני תחילת הטיפול בסלספט. תוכלי להתחיל את הטיפול בסלספט רק אם בדיקת ההריון שלילית.</p> <p>[...]</p> <p>מניעת הריון: עליך להקפיד תמיד להשתמש באמצעי יעיל למניעת הריון בטיפול בתרופה סלספט. זה כולל:</p> <ul style="list-style-type: none"> • לפני תחילת הטיפול בסלספט • במהלך כל הטיפול בסלספט • במשך 6 שבועות לאחר הפסקת הטיפול בסלספט <p>עליך לדון עם הרופא המטפל שלך לגבי האמצעים המתאימים ביותר עבור למניעת הריון, על-פי המצב האישי שלך.</p> <p>[...]</p> | |
|--|--|--|

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמורות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמורות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך: 15 בדצמבר 2015