

**VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE - RIZIK OD TERATOGENOSTI PRI PRIMENI
LEKOVA KOJI SADRŽE MIKOFENOLAT
(mikofenolat mofetil, mikofenolat-natrijum)**

CellCept®, *Myfortic®*, *Trixin®*, *Micolat®*

Uvod

Ovaj Vodič je osmišljen kako bi istakao rizike povezane sa izlaganjem mikofenolatu tokom trudnoće, kao i mere koje se moraju preduzeti da se ovi rizici umanje. Olakšaće Vaš razgovor sa pacijentom i pomoći će Vam da odgovorite na svako pitanje ili nedoumicu koju pacijent može da ima.

Svrha ovog Vodiča jeste da svede na minimum broj trudnoća tokom lečenja ovim lekovima sa teratogenim dejstvom.

Iako ovaj Vodič pruža važne informacije u vezi sa neželjenim ishodom trudnoća koji se povezuje sa mikofenolatom, molimo Vas da za potpune informacije o mikofenolatu pogledate Sažetak karakteristika leka.

Rizik od teratogenog dejstva mikofenolata

Mikofenolat je moćan teratogen koji se dovodi u vezu sa povećanom stopom spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija u poređenju sa drugim imunosupresivima. Nije identifikovan specifičan mehanizam teratogenog i mutagenog dejstva. Međutim, pretklinički testovi pokazali su resorpciju od strane fetusa i malformacije na pacovima i zečevima uz odsustvo toksičnosti po majku. Dva testa genotoksičnosti ukazuju da mikofenolat ima potencijal da izazove hromozomsku nestabilnost pri izrazito citotoksičnim koncentracijama.

Pregled kumulativnih podataka pokazao je da je oko 45 do 49% trudnoća žena izloženih mikofenolatu završilo spontanom pobačajem, u odnosu na prijavljenu učestalost od 12 do 33% kod pacijentkinja sa transplantatima čvrstih organa koje su lečene drugim imunosupresivima. Prijavljena incidenca malformacija potomstva majki izloženih mikofenolatu tokom trudnoće iznosi 23 do 27%, u poređenju sa 4 do 5% kod pacijentkinja sa transplantatima koje su tretirane drugim imunosupresivima, i 2 do 3% u celokupnoj populaciji.

Kongenitalne malformacije (uključujući i višestruke malformacije) zabeležene su nakon stavljanja leka u promet, kod dece pacijentkinja koje su tokom trudnoće bile izložene mikofenolatu u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Najčešće su prijavljivane sledeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili odsustvo spoljašnjeg ili srednjeg uha), atrezija spoljašnjeg slušnog kanala;
- kongenitalne srčane mane kao što su defekti atrijskog ili ventrikularnog septuma;
- malformacije lica kao što su rascep usne, rascep nepca, mikrognatija i hipertelorizam orbita;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- traheo-ezofagealne malformacije (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije nervnog sistema kao što je spina bifida;

Datum pripreme: novembar 2015.

Broj verzije 1.0.1

- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolovani slučajevi sledećih malformacija:

- mikroftalmija;
- kongenitalna cista horioidnog pleksusa;
- ageneza septuma pelluciduma;
- ageneza olfaktornog nerva.

Žene kod kojih postoji rizik od neželjenog ishoda trudnoće po izlaganju mikofenolatu uključuju:

- Trudne pacijentkinje;
- Sve pacijentkinje u reproduktivnom dobu (tj. devojke koje su ušle u pubertet i sve žene koje imaju uterus i koje nisu prošle kroz menopauzu);
- Partnerke seksualno aktivnih muškaraca (uključujući vazektomisane muškarce) koji su lečeni mikofenolatom.

Savetovanje pacijenata

Pre započinjanja ili nastavljanja lečenja mikofenolatom, pacijenti muškog i ženskog pola moraju da budu informisani o povećanom riziku od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija povezanih sa izlaganjem mikofenolatu. Morate se pobrinuti da žene i muškarci koji uzimaju mikofenolat shvataju rizik od oštećenja fetusa, neophodnost efikasne kontracepcije, i potrebu da smesta konsultuju svog lekara u slučaju moguće trudnoće. Informacije koje ćete im dati u tom razgovoru navedene su i u Vodiču za pacijente i Uputstvu za lek koje se nalazi u pakovanju leka.

Posebno je potrebno:

- savetovati pacijente koji su pod rizikom kako biste bili sigurni da razumeju rizike koji postoje, kao i mere koje treba primeniti da se ti rizici umanje;
- dati pacijentima muškog i ženskog pola koji su pod rizikom Vodič za pacijente, i odgovoriti na sva pitanja ili dileme koje možda imaju;
- objasniti važnost, načine i pravovremenost testiranja na trudnoću pre i tokom lečenja mikofenolatom;
- pružiti savete u vezi sa upotrebom delotvorne kontracepcije pre i tokom celokupnog trajanja lečenja mikofenolatom, kao i tokom 6 nedelja (za žene) ili 90 dana (za muškarce) po završetku uzimanja mikofenolata;
- upozoriti pacijente koji uzimaju mikofenolat da Vas obavezno unapred obaveste ukoliko planiraju trudnoću, odnosno očinstvo, tako da možete da razmotrite sa njima moguću alternativnu terapiju;
- upozoriti pacijente lečene mikofenolatom da ne doniraju krv tokom terapije, ili u periodu od 6 nedelja po prestanku terapije. Muškarci ne smeju da doniraju spermu tokom terapije ili tokom perioda od 90 dana po završetku terapije;
- objasniti pacijentima da je ovaj lek isključivo za njihovu ličnu upotrebu, da ga ne smeju davati drugima i da moraju da vrate svu neupotrebljenu količinu leka u apoteku.

Testiranje na trudnoću

Mikofenolat se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim u slučaju kada nema odgovarajuće terapijske alternative za sprečavanje odbacivanja transplantata.

Pre započinjanja lečenja mikofenolatom, žene u reproduktivnoj dobi moraju da izvrše test na

Datum pripreme: novembar 2015.

Broj verzije 1.0.1

trudnoću da bi se isključila mogućnost nenamernog izlaganja embriona mikofenolatu. Preporučuje se sprovođenje dva testa za dokazivanje trudnoće, na uzorku seruma ili urina, sa osetljivošću od najmanje 25 mIU/ml; drugi test treba sprovesti 8–10 dana posle prvog i to neposredno pre započinjanja terapije mikofenolatom. Testove na trudnoću treba ponavljati kad god je to klinički indikovano (npr. u slučaju prijavljenog propusta u primeni kontracepcije). O rezultatima svakog testa na trudnoću potrebno je razgovarati sa pacijentkinjom. Pacijentkinje treba upozoriti da se odmah konsultuju sa svojim lekarom ukoliko dođe do trudnoće.

Zahtevi u vezi sa kontracepcijom

ŽENE

Primena mikofenolata je kontraindikovana kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju. Zbog teratogenog potencijala mikofenolata, žene u reproduktivnoj dobi moraju da koriste dva pouzdana oblika kontracepcije istovremeno, pre započinjanja terapije mikofenolatom, tokom terapije, i tokom šest nedelja po prestanku terapije, sem ukoliko je apstinencija izabrani metod kontracepcije.

MUŠKARCI

Seksualno aktivnim muškarcima se preporučuje da koriste kondome tokom terapije, kao i tokom najmanje 90 dana po prestanku terapije. Upotreba kondoma važi i za reproduktivno sposobne i za vazektomisane muškarce, jer rizik od prenosa semene tečnosti takođe postoji i kod muškaraca koji su imali vazektomiju. Povrh toga, partnerkama pacijenata muškog pola lečenih mikofenolatom savetuje se da koriste visokopouzdanu kontracepciju tokom terapije njihovih partnera, kao i tokom ukupno 90 dana posle poslednje doze mikofenolata.

Šta učiniti ukoliko dođe do trudnoće

Pacijenti moraju odmah da se konsultuju sa svojim lekarom ukoliko do trudnoće dođe tokom terapije mikofenolatom, ili u periodu od 6 nedelja po uzimanju poslednje doze (unutar 90 dana ako je leku bio izložen otac). Veoma je važno da pacijenti ne prekidaju samoinicijativno terapiju mikofenolatom pre nego što se konsultuju sa svojim lekarom, jer to može dovesti do gubitka presađenog organa.

Pravilan sled aktivnosti nakon izloženosti mikofenolatu u trudnoći treba da bude zasnovan na proceni koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno, i treba da bude određen dogovorom između ordinirajućeg lekara i pacijenta.

Trenutno su na tržištu R. Srbije dostupni sledeći lekovi koji sadrže mikofenolat:

CellCept® - nosilac dozvole Roche d.o.o., kontakt podaci: serbia.drugsafety@roche.com, 011/2022-800, Milutina Milankovića 11a, 11070 Beograd

Myfortic® - nosilac dozvole Novartis Pharma Services Inc, Predstavništvo, Beograd; kontakt podaci: adresa Omladinskih brigada 90a Novi Beograd; e-mail serbia.drugsafety@novartis.com, tel. 011/2014 000, fax 011/3112 605

Trixin® - nosilac dozvole Teva Serbia d.o.o., kontakt podaci: Dusan.basic01@teva.rs, 0692225020, Makenzijeva 24, Beograd

Micolat® - nosilac dozvole Sandoz Pharmaceuticals d.d. - Predstavništvo Beograd, kontakt podaci: adresa Kneginje Zorke 2, Beograd; e-mail: pvg.serbia@novartis.com, tel. 011/344 7154, fax 011/344 7162

Molimo Vas da nosioce dozvola za lek izvestite o svakom slučaju izlaganja mikofenolatu tokom trudnoće (bez obzira na ishod) koristeći navedene kontakt podatke.

Ako su Vam potrebne dodatne kopije Vodiča za zdravstvene radnike, Vodiča za pacijente ili Sažetak karakteristika leka, kontaktirajte nosioce dozvola za predmetne lekove. Dokumenta Vam možemo poslati u elektronskom ili štampanom obliku.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
- poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
- telefaksom na (011) 3951 130 ili
- elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Takođe, neželjene reakcije možete prijaviti i nosiocima dozvola za lek.