

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O DODATNIM MJERAMA OPREZA PRI PRIMJENI LIJEKOVA KOJI SADRŽE MIKOFENOLAT (MIKOFENOLATMOFETIL, MIKOFENOLNA KISELINA) - Rizik od teratogenosti

UVOD

Ovaj vodič za zdravstvene radnike, oblikovan je tako da se naglase rizici povezani s izlaganjem mikofenolatu tijekom trudnoće, ali i mjere koje treba poduzeti da bi se ti rizici umanjili. Pomoći će Vam da u razgovoru s bolesnicima odgovorite na sve nedoumice i pitanja koja bi ih mogla brinuti.

Lijekovi koji sadrže mikofenolat se ne smiju koristiti u trudnoći, osim u slučajevima kada za pacijenticu ne postoji zamjensko liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Također, lijekovi koji sadrže mikofenolat se ne smiju davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije ili nisu predočile negativan nalaz dvaju testova na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći.

Svrha ovog vodiča je minimizirati broj trudnoća tijekom liječenja ovim teratogenim lijekom.

Iako se u ovom vodiču navode važne informacije o nepovoljnim ishodima trudnoće povezanim s izlaganjem mikofenolatu, za cjelovite informacije o mikofenolatu pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka.

TERATOGENI RIZIK OD IZLAGANJA MIKOFENOLATU

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak koji se povezuje s povećanom stopom spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija u usporedbi s drugim imunosupresivima. Nije utvrđen specifičan mehanizam kojim mikofenolat ostvaruje teratogene i mutagene učinke. Međutim, pretklinički testovi pokazali su fetalne resorpcije i malformacije fetusa kod štakora i kunića, bez toksičnosti za majku. Dva testa genotoksičnosti ukazala su na to da mikofenolat može uzrokovati kromosomsku nestabilnost pri izuzetno citotoksičnim razinama doza.

Pregledom svih podataka utvrđeno je da 45 do 49% trudnoća kod žena izloženih mikofenolatu završi spontanom pobačajem, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom kod bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima. Prijavljena incidencija malformacija kod djece čije su majke bile izložene mikofenolatu tijekom trudnoće iznosi od 23 do 27%, u usporedbi sa stopom od 4 do 5% kod djece bolesnica s presatkom liječenih drugim imunosupresivima te 2 do 3% djece u općoj populaciji.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene mikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće.

Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog/srednjeg uha), atrezija vanjskog zvukovoda;
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;

- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirodene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Žene kod kojih postoji rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće nakon izlaganja mikofenolatu uključuju:

- trudnice
- sve žene reproduktivne dobi (tj. djevojke koje su ušle u pubertet i sve žene koje imaju maternicu i nisu prošle kroz menopauzu)
- partnerice spolno aktivnih muškaraca (uključujući vazektomizirane muškarce) liječenih mikofenolatom

TESTIRANJE NA TRUDNOĆU

Mikofenolat se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji neko drugo prikladno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka.

Prije početka liječenja mikofenolatom, žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti dva testa na trudnoću na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml; drugi test treba provesti 8–10 dana nakon prvoga, i to neposredno prije početka liječenja mofetilmikofenolatom.

Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). O nalazu svakog testa na trudnoću potrebno je razgovarati s bolesnicom.

Bolesnice je potrebno upozoriti da se odmah obrate svom liječniku ako dođe do trudnoće.

KONTRACEPCIJSKI ZAHTJEVI

Žene

Mikofenolat je kontraindiciran kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.

Zbog genotoksičnog i teratogenog potencijala mikofenolata, žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja mikofenolatom istodobno koristiti dva pouzdana oblika kontracepcije, osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija.

Muškarci

Spolno aktivnim muškarcima preporučuje se uporaba prezervativa tijekom liječenja i još najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja. Korištenje prezervativa odnosi se i na

reproduktivno sposobne i na vazektomirane muškarce jer se rizici povezani s prijenosom sjemene tekućine odnose i na muškarce koji su se podvrgnuli vazektomiji.

Osim toga, partnericama bolesnika muškoga spola koji se liječe mikofenolatom preporučuje se korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još ukupno 90 dana nakon posljednje doze mikofenolata.

ŠTO UČINITI AKO DOĐE DO TRUDNOĆE

Bolesnici se odmah moraju obratiti svom liječniku ako dođe do trudnoće tijekom liječenja mikofenolatom ili unutar 6 tjedana nakon uzimanja posljednje doze (unutar 90 dana ako je lijeku izložen bio otac).

Vrlo je važno da bolesnik ne prestane uzimati mikofenolat bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer kod bolesnika s presatkom može postojati rizik od gubitka presatka.

Nakon saznanja o potvrđenoj trudnoći zdravstveni radnik je dužan ispuniti Obrazac za prijavu i praćenje trudnoće kod primjene mikofenolata radi daljnjeg praćenja sigurnosti ovih lijekova, te isti proslijediti nositelju odobrenja.

Također, uz Obrazac za prijavu i praćenje trudnoće kod primjene mikofenolata dobit ćete i Upitnik za zdravstvene radnike kojeg Vas molimo da ispunite kako bi pomogli u nadzoru i minimizaciji rizika za trudnoću povezanu s primjenom lijekova koji sadrže mikofenolat i prosljedite nositelju odobrenja.

Pravilan plan djelovanja nakon izlaganja mikofenolatu tijekom trudnoće mora se temeljiti na ocjeni individualnog omjera koristi i rizika i utvrditi za svaki slučaj pojedinačno kroz razgovor između nadležnog liječnika i bolesnice.

SAVJETOVANJE BOLESNIKA

Prije početka ili nastavka liječenja mikofenolatom, bolesnike i bolesnice mora se educirati o povećanom riziku od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija povezanih s izlaganjem mikofenolatu. Morate se pobrinuti da žene i muškarci koji uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na plod, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah obrate svom liječniku ako postoji mogućnost trudnoće. Informacije koje ćete im dati u tom razgovoru navedene su i u Vodiču za bolesnike o dodatnim mjerama opreza pri primjeni lijekova koji sadrže mikofenolat te u Uputi o lijeku.

Osobito je važno da:

- razgovarate s bolesnicima pod rizikom kako biste bili sigurni da razumiju te rizike i mjere koje moraju poduzeti da bi ih minimizirali.
- bolesnicima i bolesnicama pod rizikom date Vodič za bolesnike o dodatnim mjerama opreza pri primjeni lijekova koji sadrže mikofenolat te odgovorite na sva pitanja ili nedoumice koje možda imaju.
- objasnite važnost, metode i vrijeme provedbe testova na trudnoću prije i tijekom liječenja mikofenolatom.
- razgovarate s bolesnicima o korištenju učinkovite kontracepcije prije liječenja mikofenolatom, tijekom cijelog trajanja liječenja kao i tijekom 6 tjedana (žene)

odnosno 90 dana (muškarci) nakon prestanka uzimanja mikofenolata.

- bolesnike koji uzimaju mikofenolat upozorite da Vas moraju unaprijed obavijestiti ako razmišljaju o trudnoći odnosno začecu djeteta, kako biste mogli s njima razgovarati o drugim terapijskim mogućnostima.
- bolesnike koji uzimaju mikofenolat upozorite da ne smiju darivati krv tijekom liječenja i još 6 tjedana po njegovu završetku. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja i još 90 dana po njegovu završetku.
- bolesnike upozorite da je ovaj lijek namijenjen isključivo za njihovu osobnu upotrebu i da ga ne smiju davati nikome drugome te da po završetku liječenja sve neupotrijebljene kapsule moraju vratiti svom ljekarniku.
- objasnite bolesnicima svrhu i važnost Upitnika za bolesnike kojeg će dobiti zajedno sa Vodičem za bolesnike, o dodatnim mjerama opreza pri primjeni lijekova koji sadrže mikofenolat, kako bi im olakšali njegovo ispunjavanje.
- nakon što Vam bolesnik ili bolesnica prijave trudnoću tijekom primjene lijeka koji sadrži mikofenolat i dostave ispunjen Upitnik za bolesnike, isti je potrebno proslijediti nositelju odobrenja.

POZIV NA PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA

Svaku sumnju na neželjeno dejstvo, kao i sumnju na neispravnost u kvalitet lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) pomoću odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje:

Obrazac za prijavljivanje možete preuzeti sa web stranice [http://calims.me/Farmakovigilanca/Kako_prijaviti_neželjeno_dejstvo_lijeka](http://calims.me/Farmakovigilanca/Kako_prijaviti_nezeljeno_dejstvo_lijeka)

Prijave je moguće poslati:

poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica

telefaksom (020 310 280),

elektronskom poštom (nezelijenadejstva@calims.me),

putem IS zdravstvene zaštite.

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek u Crnoj Gori (odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima):

Zaštićeni naziv lijeka i nosilac dozvole za lijek	Odgovorna osoba za farmakovigilancu i kontakt podaci
MYFORTIC® Novartis Pharma Services AG	Jelena Stojimirović e-mail: jelena.stojimirovic@novartis.com
CELLCEPT® Hoffmann-La Roche LTD	Marija Vukotić e-mail: marija.vukotic@roche.com
TRIXIN® Farmegra d.o.o.	Olivera Kalezić e-mail: olivera.kalezic@farmegra.com

Ako su Vam potrebni dodatni primjerci Vodiča za zdravstvene radnike ili bolesnike, obratite se nosiocima dozvole lijekova koji sadrže mikofenolat.