

## MYFORTIC® (mikofenolna kiselina): **Rizik od teratogenosti** VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

### Uvod

Svrha ovog vodiča je da istakne rizike po bebe, povezane sa izloženošću mikofenolatu tokom trudnoće, i da smanji broj trudnoća tokom terapije ovim teratogenim lekom.

Koristite ovaj vodič tokom razgovora sa pacijentom i radi pružanja odgovora na sva pitanja ili zabrinutosti koje pacijent može iskazati.

Iako ovaj vodič pruža važne informacije po pitanju neželjenih ishoda trudnoće, povezanih sa primenom mikofenolata, konsultujte Sažetak karakteristika leka (SmPC) Myfortic za potpune informacije u vezi sa primenom mikofenolata.

### Rizici u trudnoći povezani sa primenom mikofenolata

#### **Dokazi iz pretkliničkih ispitivanja**

Mikofenolat predstavlja snažan teratogen koji je povezan sa povećanom stopom spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija, u poređenju sa drugim imunosupresivima. Nije identifikovan specifičan mehanizam teratogenosti i mutagenosti. Međutim, pretklinička testiranja su pokazala fetalne resorpcije i malformacije kod pacova i kunića, bez maternalne toksičnosti. Tri testa genotoksičnosti su pokazala da mikofenolat, pri izuzetno citotoksičnim dozama ima potencijal da izazove oštećenje hromozoma.

#### **Klinički dokazi u slučaju izloženosti majke**

Pregledom kumulativnih podataka utvrđeno je da se približno 45% do 49% trudnoća kod žena izloženih mikofenolatu završi spontanom pobačajem, u poređenju sa prijavljenom stopom od 12% do 33% kod pacijentkinja sa transplantiranim solidnim organima, lečenim drugim imunosupresivima. Prijavljena učestalost malformacija kod beba čije su majke bile izložene mikofenolatu tokom trudnoće iznosi 23% do 27% u poređenju sa stopom od 4% do 5% kod pacijentkinja koje su imale transplantaciju i bile lečene drugim imunosupresivima, i 2% do 3% u ukupnoj populaciji.

Malformacije koje se povezuju sa izlaganjem mikofenolatu uključuju abnormalnosti uha, oka i lica; kongenitalne srčane bolesti (uključujući septalne defekte); polidaktiliju ili sindaktiliju; traheo-ezofagealne malformacije kao što je ezofagealna atrezija; malformacije nervnog sistema (kao što je spina bifida) i abnormalnosti bubrega.

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

- Trudnice.
- Sve žene u reproduktivnom periodu (npr. devojčice koje su ušle u pubertet i sve žene koje imaju uterus i koje nisu prošle kroz menopauzu).

## **Klinički dokazi u slučaju izloženosti oca**

Ograničeni klinički dokazi dostupni za trudnoće gde je otac bio izložen mikofenolatu ne ukazuju na povećani rizik od malformacija ili pobačaja nakon izlaganja oca mikofenolatu.

Mikofenolat je snažni teratogen i potencijalno može biti prisutan u semenoj tečnosti, međutim, izračunavanja količine koja bi potencijalno mogla biti preneti ženi ukazuju da bi to moglo biti na nivou za koji je malo verovatno da bi imao efekat. Mikofenolat se pokazao kao genotoksičan u studijama izvršenim na životinjama, u koncentracijama koje prevazilaze terapijske koncentracije kod ljudi. Prema tome, rizik od genotoksičnih efekata na ćelije spermatozoida se ne može u potpunosti isključiti.

Kao mera opreza, muški pacijenti i njihove partnerke treba da budu svesni ovog potencijalnog rizika i treba da im se preporuče pouzdane kontraceptivne mere.

## **Savetovanje pacijenata**

Pre započinjanja ili nastavka lečenja mikofenolatom, ženski i muški pacijenti se moraju edukovati o povećanom riziku od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija, povezanih sa izloženošću mikofenolatu. Treba da budete sigurni da žene i muškarci koji uzimaju mikofenolat razumeju rizik od oštećenja fetusa, potrebu za efikasnom kontracepcijom i potrebu da odmah konsultuju svog lekara ako postoji mogućnost trudnoće. Informacije koje ćete im dati prilikom tog savetovanja se nalaze i u Myfortic Vodiču za pacijente i u Uputstvu za lek.

Naročito je potrebno da:

- Posavetujete pacijente koji su izloženi riziku i uverite se da su razumeli rizike kojima su izloženi i mere koje je potrebno preduzeti kako bi ih minimizirali.
- Ženskim i muškim pacijentima koji su izloženi riziku obezbedite Myfortic Vodič za pacijente i odgovorite na sva pitanja ili zabrinutosti koje pacijent može iskazati.
- Objasnite značaj, metode i vreme testova na trudnoću pre i za vreme lečenja mikofenolatom.
- Obezbedite savetovanje o korišćenju efikasne kontracepcije pre i za vreme celokupnog trajanja lečenja mikofenolatom i u narednih 6 nedelja (za ženske pacijente) ili 90 dana (za muške pacijente) po prekidu uzimanja mikofenolata.
- Savetujete pacijentima koji uzimaju mikofenolat da Vam obavezno unapred stave do znanja ako planiraju trudnoću ili očinstvo, tako da možete sa njima da razmotrite alternativne terapije.
- Date savet pacijentu koji je podvrgnut lečenju mikofenolatom da ne donira krv tokom terapije i u periodu od 6 nedelja nakon prestanka terapije. Muški pacijenti ne smeju donirati semenu tečnost tokom terapije i 90 dana nakon prestanka lečenja.
- Posavetujete pacijente da je ovaj lek namenjen za njihovu ličnu upotrebu, da ga ne smeju davati drugoj osobi i da neiskorišćene lekove treba da vrate svojim farmaceutima po završetku terapije.

## Testiranje na trudnoću

Mikofenolat se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ako ne postoji pogodna alternativa za prevenciju odbacivanja transplanta.

Pre početka lečenja mikofenolatom, žene u reproduktivnom periodu treba da imaju dva negativna testa na trudnoću, koja se izvode iz krvi ili iz urina, sa osetljivošću od najmanje 25 mIU/mL, kako bi se isključila nenamerna izloženost embriona mikofenolatu. Preporučuje se da se drugo testiranje izvrši 8 do 10 dana nakon prvog testiranja i neposredno pre početka lečenja mikofenolatom. Testove na trudnoću treba ponavljati prema kliničkim zahtevima (npr. nakon svakog prijavljenog prekida kontracepcije). Rezultate svih testova na trudnoću je potrebno razmotriti sa pacijentom. Pacijente treba savetovati da odmah obaveste svoje lekare čim dođe do trudnoće.

Zahtevi u vezi kontracepcije

### **Žene**

Mikofenolat je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efikasnu kontracepciju. Zbog značajnih rizika od spontanog pobačaja i teratogenog potencijala mikofenolata, žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti najmanje jedan oblik efikasne kontracepcije pre početka terapije mikofenolatom, za vreme terapije, i 6 nedelja po prestanku terapije; osim ako je apstinencija izabrani metod kontracepcije.

Korišćenje dva komplementarna oblika kontracepcije predstavlja efikasniji i stoga poželjniji metod.

### **Muškarci**

Pošto ne postoji dovoljno podataka na osnovu kojih bi se isključio rizik od oštećenja fetusa, preporučuju se sledeće mere predostrožnosti: seksualno aktivni muški pacijenti ili njihove partnerke se savetuju da koriste pouzdane metode kontracepcije tokom terapije muškog pacijenta i još najmanje 90 dana nakon prestanka terapije mikofenolatom.

## Šta učiniti ako dođe do trudnoće

Plan aktivnosti koje treba preduzeti nakon izlaganja mikofenolatu tokom trudnoće treba da se zasnivaju na individualnom profilu rizika i koristi za pacijenta, i te aktivnosti treba određivati od slučaja do slučaja, kroz razgovor između lekara koji propisuje terapiju i pacijenta.

## POZIV NA PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA

Prijavljanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka prijavite CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje. Obrazac za prijavljivanje možete preuzeti sa web stranice <http://calims.me/Farmakovigilanca/> Kako prijaviti neželjeno 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 ([nezeljenadejstva@calims.me](mailto:nezeljenadejstva@calims.me))
- putem IS zdravstvene zaštite

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

„Novartis Pharma Services AG“ dio stranog društva, Podgorica

Ul. Svetlane Kane Radević br 3, Podgorica

fax. +381 11 3112 605

e-mail: [montenegro.drugsafety@novartis.com](mailto:montenegro.drugsafety@novartis.com)

online preko globalne internet stranice

<https://www.report.novartis.com/>

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

„Novartis Pharma Services AG“ dio stranog društva, Podgorica

Detaljne informacije dostupne na zahtjev.