



**Pismo zdravstvenim radnicima o ozbiljnom riziku od teratogenosti – važne nove preporuke za sprječavanje trudnoće za žene i muškarce povezano s primjenom mofetilmikofenolata/mikofenolatne kiseline/natrijevog mikofenolata (CellCept, Mikofenolat Stada, Mikofenolat Genera, Myfortic, Trixin)**

30.11.2015.

Poštovani,

Roche d.o.o. u svojstvu opunomoćenika nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka CellCept društva Roche Registration Ltd., Stada d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mikofenolat Stada, Genera d.d. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mikofenolat Genera, Novartis Hrvatska d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Myfortic i Pliva Hrvatska d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Trixin, u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) želimo Vas obavijestiti o pojačanim preporukama za sprječavanje trudnoće kod primjene mofetilmikofenolata (predlijeka mikofenolatne kiseline, koja je dostupna i u obliku natrijevog mikofenolata).

**Sažetak sigurnosnog pitanja**

Mikofenolatna kiselina ima snažan teratogeni učinak u ljudi koji povećava rizik od spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija u slučaju izlaganja lijeku tijekom trudnoće.

U dio 4.3 Sažetka opisa svojstava lijeka uvrštene su sljedeće nove kontraindikacije:

- Mikofenolatna kiselina se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladna zamjenska terapija za sprječavanje odbacivanja presatka.
- Mikofenolatna kiselina se ne smije primjenjivati kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.
- Kod žena reproduktivne dobi liječenje mikofenolatnom kiselinom se ne smije započeti prije nego što se predoči nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene tijekom trudnoće.

Nadalje:

- Liječnici se moraju pobrinuti da žene i muškarci koji uzimaju mikofenolatnu kiselinu razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju s liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.
- Liječnici će dobiti edukacijske materijale.

#### ***Dodatne preporuke za testiranje na trudnoću***

Prije početka liječenja mikofenolatnom kiselinom, žene reproduktivne dobi moraju obaviti test na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatnoj kiselini. 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 mikofenolatnom kiselinom. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj potrebi (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da, dođe li do trudnoće, ne prekidaju liječenje već da se odmah obrate svom liječniku.

#### ***Preporuke za kontracepciju za žene i muškarce***

Žene reproduktivne dobi moraju istodobno koristiti dva pouzdana oblika kontracepcije prije započinjanja liječenja mikofenolatnom kiselinom, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja.

Spolno aktivnim muškarcima (uključujući i vazektomirane muškarce) preporučuje se uporaba prezervativa tijekom liječenja i još najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja. Osim toga, partnericama bolesnika muškoga spola koji se liječe mikofenolatnom kiselinom preporučuje se korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još ukupno 90 dana nakon posljednje doze mikofenolatne kiseline.

#### ***Dodatne mjere opreza***

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolatne kiseline. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolatne kiseline.

#### ***Više popratnih informacija o ovom sigurnosnom pitanju***

Prethodne preporuke daju se na temelju kumulativne ocjene prirođenih mana, koja je potvrdila da mikofenolatna kiselina ima snažan teratogeni učinak u ljudi i pokazala da je stopa kongenitalnih malformacija i spontanih pobačaja povezanih s primjenom mikofenolatne kiseline povećana u usporedbi s drugim lijekovima:

- Spontani pobačaji prijavljeni su u 45% do 49% trudnica izloženih mikofenolatnoj kiselini, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mikofenolatne kiseline.

- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke tijekom trudnoće bile izložene mikofenolatnoj kiselini (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mikofenolatne kiseline).

Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije (uključujući višestruke malformacije):

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog/srednjeg uha), atrezija vanjskog zvukovoda;
- prirodne srčane bolesti, 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.

### **Edukacijski materijali**

Nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenja o teratogenosti mikofenolatne kiseline, dati savjeti o kontracepciji prije, tijekom i nakon liječenja te naglasiti potreba za provođenjem testova na trudnoću. Ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i muškarcima, moraju se pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Cjelovite informacije o propisivanju i nuspojavama mikofenolatne kiseline možete pronaći u Bazi lijekova HALMED-a na poveznici: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova>.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.
- obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

### **Kontakt podaci u Hrvatskoj**

Za dodatne informacije o lijeku CellCept obratite se:

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10 000 Zagreb, tel. 01/4722 333

Za dodatne informacije o lijeku Mikofenolat Stada obratite se:

Stada d.o.o., Hercegovačka 14, 10 000 Zagreb, tel. 01/3764 111

Za dodatne informacije o lijeku Mikofenolat Genera obratite se:

Genera d.d., dr. Martina Diminić Smetiško, lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju Marti Farm d.o.o., 01/5588297, Planinska 13, Zagreb, farmakovigilancija@martifarm.com

Za dodatne informacije o lijeku Myfortic obratite se:

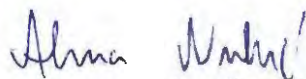
Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb, tel. 01/6274220, faks: 01/6274258, web stranica: [www.novartis.com](http://www.novartis.com), e-mail: [nuspojave.prijava@novartis.com](mailto:nuspojave.prijava@novartis.com)

Za dodatne informacije o lijeku Trixin obratite se:

Pliva Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb, telefon: 01/3724-774, faks: 01/3724-620 web stranica: [www.pliva.com](http://www.pliva.com)

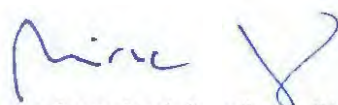
S poštovanjem,

Alma Nukić, mag.pharm.



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Roche d.o.o.

Mirna Ujević, dr.med.



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Stada d.o.o.

Martina Diminić Smetiško, dr.med.dent.



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Genera d.d.



Ana Džoić, mag. biol. mol., univ. mag. pharm

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Novartis Hrvatska d.o.o.

Martino Grizelj, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Pliva Hrvatska d.o.o.

