



19.12.2014.

**Pismo zdravstvenim radnicima o važnim informacijama o rizicima od hipogamaglobulinemije i bronhiektazija povezanim s primjenom mofetilmikofenolata/mikofenolne kiseline (CellCept, Micolat, Mikofenolat Stada, Mycophenolate mofetil Alkem, Myfortic, Trixin)**

Poštovani,

Roche d.o.o. u svojstvu opunomoćenika nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka CellCept društva Roche Registration Ltd., Sandoz d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Micolat, Stada d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mikofenolat Stada, Alpha-medical d.o.o. kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mycophenolate mofetil Alkem, 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), žele Vas obavijestiti o važnim informacijama o sigurnosti primjene mofetilmikofenolata. Aktivni farmakološki oblik mofetilmikofenolata je mikofenolna kiselina pa se nova upozorenja o rizicima od hipogamaglobulinemije i bronhiektazija odnose i na lijekove koji sadrže mikofenolnu kiselinu kao djelatnu tvar.

**Sažetak sigurnosnog pitanja i preporuke**

Hipogamaglobulinemija

- U bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima prijavljena je hipogamaglobulinemija povezana s rekurentnim infekcijama.
- U bolesnika kod kojih se razviju rekurentne infekcije treba odrediti razinu imunoglobulina u serumu.
- U slučaju dugotrajne, klinički značajne hipogamaglobulinemije, treba razmotriti poduzimanje odgovarajućih kliničkih mjera. U nekim je prijavljenim slučajevima prelazak s mofetilmikofenolata na neki drugi imunosupresiv doveo do normalizacije razine IgG-a u serumu.

Bronhiektazije

- U literaturi su objavljena izvješća o slučajevima bronhiektazija u bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.
- U bolesnika kod kojih se razviju perzistentni plućni simptomi, poput kašlja i dispneje, treba odmah provesti pretrage.
- U nekim potvrđenim slučajevima bronhiektazija prelazak s mofetilmikofenolata na neki drugi imunosupresiv doveo je do poboljšanja respiratornih simptoma.

## **Dodatne informacije o sigurnosnom pitanju**

Mofetilmikofenolat je predlijek koji se u potpunosti pretvara u aktivni farmakološki oblik – mikofenolnu kiselinu, koja ima snažan citostatski učinak i na B-limfocite i na T-limfocite.

Pregled prikaza slučajeva i objavljenih ispitivanja pokazao je da mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima može uzrokovati hipogamaglobulinemiju i bronhiektazije. Budući da je mikofenolna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) aktivni farmakološki oblik mofetilmikofenolata, ovi se rizici odnose i na sve lijekove koji sadrže MPA kao djelatnu tvar.

Bolesnici u kojih su se razvile bronhiektazije obično su imali dugotrajan produktivan kašalj, a u nekim slučajevima i rekurentnu infekciju gornjih dišnih putova. Dijagnoza je potvrđena kompjutoriziranom tomografijom prsišta visoke razlučivosti. Nastup respiratornih simptoma kretao se u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon uvođenja mofetilmikofenolata. Zbog tog razmjerno dugog razdoblja latencije, nije moguće pouzdano procijeniti incidenciju bronhiektazija na temelju kratkotrajnih kliničkih ispitivanja. Rizik od bronhiektazija mogao bi biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili izravnim učinkom MPA na pluća.

Osim bronhiektazija, prijavljeni su i izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Stoga se kliničarima savjetuje da uzmu u obzir mogućnost tih bolesti u sklopu diferencijalne dijagnoze kod bolesnika s dugotrajnim plućnim simptomima.

Hipogamaglobulinemija se može pojaviti u obliku rekurentnih infekcija. Budući da se u kliničkim ispitivanjima razine imunoglobulina u serumu nisu rutinski određivale, incidencija hipogamaglobulinemije nije poznata.

Navedene informacije biti će u najskorijem mogućem roku uvrštene u Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove čija je djelatna tvar mofetilmikofenolat ili mikofenolna kiselina. Cjelovite informacije o gore navedenim lijekovima i njihovim nuspojavama možete pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka za odgovarajući lijek. Svi Sažetci dostupni su na internetskim stranicama HALMED-a: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

## **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Zdravstveni radnici moraju prijaviti svaku sumnju na nuspojavu lijeka kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), poštom (Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10000 Zagreb), telefaksom (01/4884-119) ili elektroničkom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)). Obrazac za prijavu nuspojave za zdravstvene radnike dostupan je na web stranici HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

## **Kontakt podaci u Hrvatskoj**

Za dodatne informacije o lijeku CellCept obratite se:  
Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb, tel. 01 4722 333

Za dodatne informacije o lijeku Micolat obratite se:  
Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb, tel. 01 2353-111, fax. 01 2337-785, web stranica:  
[www.sandoz.hr](http://www.sandoz.hr)

Za dodatne informacije o lijeku Mikofenolat Stada obratite se:  
Stada d.o.o., Hercegovačka 14, 10000 Zagreb, tel. 01 3764 111

Za dodatne informacije o lijeku Mycophenolate mofetil Alkem obratite se:  
Alpha Medical d.o.o., Dragutina Golika 36, 10000 Zagreb, tel. 01 3665 093

Za dodatne informacije o lijeku Myfortic obratite se:  
Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37b, 10000 Zagreb, tel. 01 6274220, faks: 01 6274258,  
web stranica: [www.novartis.com](http://www.novartis.com), e-mail: [croatia.drug\\_safety@novartis.com](mailto:croatia.drug_safety@novartis.com)

Za dodatne informacije o lijeku Trixin obratite se:

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Flipovića 25, 10000 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.

Miro Papić, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Sandoz 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 Alpha Medical d.o.o.

Vesna Ceraj, dr.med.

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.

**Privitak:** izmijenjeni dijelovi Sažetka opisa svojstava lijeka

Tekst u nastavku prikazuje izmjene odgovarajućih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka - dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

[...]

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju mofetilmikofenolat i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajevima zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

[...]

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka - dio 4.8 – Nuspojave**

Sljedeće nuspojave obuhvaćaju nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

[...]

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih (učestalost nepoznata).

##### Poremećaji imunološkog sustava:

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima (učestalost nepoznata).