



03.04.2015.

**Pismo zdravstvenim radnicima o važnim informacijama o rizicima od hipogamaglobulinemije i bronhiektazije povezanim s primjenom mofetilmikofenolata/mikofenolne kiseline (CellCept, Micolat, Myfortic, Trixin)**

Poštovani,

Roche d.o.o.-Roche Ltd. kao nosilac dozvole za stavljanje u promet lijeka CellCept, Novartis BA d.o.o. kao nosilac dozvole za stavljanje u promet lijekova Micolat i Myfortic i Pliva d.o.o kao nosilac dozvole za stavljanje u promet lijeka Trixin, u saradnji sa Agencijom za lijekove i mediciska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH), žele Vas obavijestiti o važnim informacijama o bezbijednosti primjene mofetilmikofenolata. Aktivni farmakološki oblik mofetilmikofenolata je mikofenolna kiselina, stoga se nova upozorenja o rizicima od pojave hipogamaglobulinemije i bronhiektazija odnose i na druge proizvode koji sadrže mikofenolnu kiselinu kao aktivnu supstancu.

***Sažetak pitanja koja se tiču bezbijednosti primjene i preporuka***

**Hipogamaglobulinemija**

- Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezane sa rekurentnim infekcijama kod pacijenata koji su primali mofetil mikofenolat u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.
- Pacijentima kod kojih se javljaju rekurentne infekcije je potrebno mjeriti nivoe imunoglobulina u serumu.
- U slučajevima u kojima se razvije trajna, klinički relevantna hipogamaglobulinemija, potrebno je razmotriti mogućnost poduzimanja odgovarajućih kliničkih mjera.
- U pojedinim prijavljenim slučajevima, prelazak sa primjene mofetil mikofenolata na neki drugi alternativni imunosupresiv je rezultirao povratkom nivoa IgG u serumu na normalne vrijednosti.

**Bronhiektazije**

- Objavljeni su izvještaji u kojima se navodi pojava bronhiektazija kod pacijenata koji su primali mofetil mikofenolat u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.
- Slučajeve pacijenata kod kojih se razviju perzistirajući simptomi koji se odnose na pluća, kao što su kašalj i dispneja, treba odmah ispitati.
- U nekim od potvrđenih slučajeva, prelazak sa primjene mofetil mikofenolata na neki drugi alternativni imunosupresiv je rezultirao poboljšanjem respiratornih simptoma.

### ***Dodatne osnovne informacije za ovo ažuriranje o sigurnosti primjene***

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

Pregled izvještaja o slučajevima i objavljenih studija je pokazao da mofetil mikofenolat, u kombinaciji sa drugim imunosupresivima, može da uzrokuje hipogamaglobulinemiju i bronhiektazije. S obzirom na to da je mikofenolna kiselina aktivni farmakološki oblik mofetil mikofenolata, ovi rizici se odnose i na sve druge proizvode koji sadrže mikofenolnu kiselinu kao aktivnu supstancu.

Pacijenti kod kojih su se razvile bronhiektazije su obično imali simptome perzistirajućeg produktivnog kašlja i, u pojedinim slučajevima, rekurentnih infekcija gornjih dijelova disajnih puteva. Dijagnoza je potvrđivana na osnovu rezultata snimka grudnog koša načinjenog uz pomoć kompjuterizovane tomografije (engl. *high resolution computed tomography-HRCT*) visoke rezolucije. Vrijeme pojave respiratornih simptoma se kretalo u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka primjene mofetil mikofenolata. Zbog ovako dugog perioda latentnosti, nije moguće pouzdano procijeniti incidencu bronhiektazija na temelju kratkotrajnih kliničkih ispitivanja. Rizik od razvoja bronhiektazija bi mogao biti povezan sa hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim djelovanjem mikofenolne kiseline na pluća.

Osim izazivanja pojave bronhiektazija, zabilježeni su i izolovani slučajevi intersticijske bolesti pluća, od kojih su pojedini imali i fatalan ishod. Stoga se kliničarima savjetuje da razmotre mogućnost postojanja ovih stanja kao dio diferencijalne dijagnoze pacijenata kod kojih su prisutni perzistirajući simptomi koji se odnose na pluća.

Hipogamaglobulinemija se može pojaviti u vidu rekurentnih infekcija. Kako se u kliničkim ispitivanjima nisu rutinski mjerili nivoi imunoglobulina u serumu, nije poznata incidenca hipogamaglobulinemije.

Navedene informacije će biti u najskorijem mogućem roku uvrštene u Rezime glavnih karakteristika lijeka lijekova čija je aktivna supstanca mofetil mikofenolat ili mikofenolna kiselina. Kompletne informacije o gore navedenim lijekovima i njihovim neželjenim dejstvima moći ćete pronaći u Rezimeu glavnih karakteristika lijeka za odgovarajući lijek, koji će biti dostupni na internetskim stranicama ALMBiH-a: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

### ***Poziv na prijavljivanje***

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka kao i sumnju na neispravnost u kvalitetu lijeka Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

Tekst u nastavku prikazuje izmjene odgovarajućih dijelova Rezimea glavnih karakteristika lijeka

**Rezime glavnih karakteristika lijeka - dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

[...]

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani sa rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od tih slučajeva, zamjena mofetilmikofenolata sa alternativnim imunosupresivom je rezultirala povratkom nivoa IgG u serumu na normalne vrijednosti. Bolesnicima koji primaju mofetilmikofenolat, a kod kojih se razviju rekurentne infekcije, treba mjeriti nivo imunoglobulina u serumu. U slučaju da dođe do trajne, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, potrebno je razmotriti mogućnost poduzimanja odgovarajućih kliničkih mjera, uzimajući u obzir snažne citostatske efekte mikofenolne kiseline na T- i B- limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama kod odraslih i djece koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od ovih slučajeva, zamjena mofetilmikofenolata sa drugim imunosupresivom je rezultirala poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od pojave bronhiektazija bi mogao biti povezan sa hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim djelovanjem na pluća. Pojavili su se i izolovani izvještaji o slučajevima intersticijske bolesti pluća i plućne fibroze, od kojih su pojedini imali i fatalan ishod (vidjeti poglavlje 4.8). Preporučuje se da se ispituju slučajevi bolesnika kod kojih se razviju perzistirajući simptomi koji se odnose na pluća, kao što su kašalj i dispneja.

[...]

**Rezime glavnih karakteristika lijeka - dio 4.8 - Neželjena dejstva**

Slijedeća neželjena dejstva obuhvataju neželjena dejstva prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet

[...]

**Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja:**

Zabilježeni su izolovani slučajevi intersticijske plućne bolesti i pulmonarne fibroze kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Postoje i izvještaji o slučajevima bronhiektazije kod djece i odraslih (učestalost nepoznata).

**Poremećaji imunološkog sistema:**

Zabilježeni su slučajevi hipogamaglobulinemije kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (učestalost nepoznata).

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

**Kontakt podaci u Bosni i Hercegovini**

Za dodatne informacije o lijeku CellCept obratite se: Roche d.o.o. – Roche Ltd, Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo; tel. 033 568 450, faks. 033 568 494; 495  
e-mail [bosnia.medinfo@roche.com](mailto:bosnia.medinfo@roche.com); [bosnia.info@roche.com](mailto:bosnia.info@roche.com);

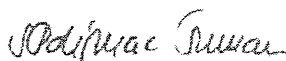
Za dodatne informacije o lijeku Micolat obratite se: Novartis BA d.o.o., Antuna Hangija bb, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; tel. 033 563 277, faks. 033 226 988, mob. 063 895 009;  
e-mail: [nermina.bilic@sandoz.com](mailto:nermina.bilic@sandoz.com)

Za dodatne informacije o lijeku Myfortic obratite se: Novartis BA d.o.o, Antuna Hangija bb, Sarajevo;  
faks. 033 295 607; e-mail: [bih.drugsafety@novartis.com](mailto:bih.drugsafety@novartis.com)

Za dodatne informacije o lijeku Trixin obratite se: Pliva d.o.o. Sarajevo, Trg heroja 10, 71000 Sarajevo, BiH; tel. 033 723 535, faks. 033/653-986, e-mail: [pliva@pliva.ba](mailto:pliva@pliva.ba), web stranica: [www.pliva.ba](http://www.pliva.ba)

S poštovanjem,

Dr Sabina Polimac Šuman



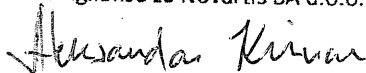
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilansu za Roche d.o.o. – Roche Ltd.

Nežla Muhić, mr ph



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilansu za Novartis BA d.o.o.

Aleksandar Klincov, dr. med.



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilansu za Novartis BA d.o.o.

Deniza Jašarević, dr. stom.



Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilansu za Plivu d.o.o.

Prilog: Izmijenjeni dijelovi Rezimea glavnih karakteristika lijeka