

Noiembrie 2014

CellCept (micofenolat de mofetil): noi atenționări privind riscurile de apariție a hipogamaglobulinemiei și bronșiectaziei

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Compania farmaceutică Roche Registration Limited (denumită în continuare Roche), prin reprezentanța sa din România, S.C. Roche România S.R.L., dorește să vă comunice informații importante privind utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului CellCept (micofenolat de mofetil). Întrucât forma activă farmacologică a micofenolatului de mofetil este acidul micofenolic, noile atenționări privind riscurile de apariție a hipogamaglobulinemiei și bronșiectaziei se aplică tuturor medicamentelor a căror substanță activă este acidul micofenolic.

Rezumat**Hipogamaglobulinemie**

- La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie asociate cu infecții recurente.
- La pacienții care prezintă infecții recurente, se impune măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice.
- În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă și relevantă clinic, trebuie avute în vedere măsuri terapeutice adecvate. În unele cazuri raportate, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG.

Bronșiectazie

- S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare.
- Pacienții care prezintă simptome pulmonare persistente, precum tuse și dispnee, trebuie imediat investigați.
- În unele cazuri confirmate de bronșiectazie, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM).

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările necesare

Micofenolatul de mofetil este un precursor care este transformat complet în acid micofenolic (AMF), forma activă farmacologică, cu efecte citostatice puternice atât asupra limfocitelor B cât și asupra limfocitelor T.

Analiza cazurilor raportate și a studiilor publicate a arătat că micofenolatul de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare poate determina apariția hipogamaglobulinemiei și bronșiectaziei. Deoarece AMF este forma activă farmacologică a micofenolatului de mofetil, aceste riscuri se aplică totodată și tuturor medicamentelor a căror substanță activă este AMF.

De obicei, pacienții care au dezvoltat bronșiectazie prezentau tuse productivă persistentă și, în unele cazuri, infecție recurentă a căilor respiratorii superioare. Diagnosticul a fost confirmat prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție a toracelui. Debutul simptomelor respiratorii a variat de la câteva luni la câțiva ani de la începerea administrării micofenolatului de mofetil. Din cauza acestei perioade relativ îndelungate de latență, nu este posibilă estimarea cu precizie a incidenței bronșiectaziei pe baza studiilor clinice desfășurate pe termen scurt. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct al AMF asupra plămânului.

Pe lângă bronșiectazie, s-au raportat, de asemenea, cazuri izolate de boală pulmonară interstițială, unele dintre ele letale. În consecință, se recomandă clinicienilor ca, în cadrul diagnosticului diferențial, să aibă în vedere existența acestor boli la pacienții cu simptome pulmonare persistente.

Hipogamaglobulinemia se poate manifesta sub formă de infecții recurente. Deoarece valorile serice ale imunoglobulinelor nu au fost măsurate, în mod obișnuit, în studiile clinice, incidența hipogamaglobulinemiei nu este cunoscută.

Informații detaliate de prescriere și lista reacțiilor adverse pentru medicamentul CellCept (micofenolatul de mofetil) sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului la adresa <http://www.ema.europa.eu>.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului CellCept (micofenolat de mofetil), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente", disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 - București, România
fax: +4 021 316 34 97
tel: + 4 0757 117 259
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud
Departamentul Medical, etaj 6, Sector 1
013702 - București, România
Recepție: +4021 206 47 01/02/03
Fax: +4021 206 47 00
e-mail: romania.drug_safety@roche.com

Compania Roche va continua să monitorizeze siguranța medicamentului CellCept (micofenolat de mofetil) prin mecanismele de raportare stabilite și va înainta spre evaluare autorităților de reglementare orice reacții adverse grave. Vom continua să vă ținem la curent cu cele mai recente informații privind prescrierea medicamentului CellCept (micofenolat de mofetil).

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la această comunicare sau la utilizarea medicamentului CellCept (Micofenolat de mofetil) în condiții de siguranță și eficacitate, vă rugăm să contactați Departamentul Medical al Companiei ROCHE ROMÂNIA S.R.L.:

Dr. Mihaela Duscic
Drug Safety Manager
ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
Piața Presei Libere, Nr. 3-5
Clădirea City Gate – Turnul de Sud
Departamentul Medical, etaj 6, Sector 1
013702 -București, România
Telefon direct: +40 21 206 47 48
Recepție: +4021 206 47 01/02/03
Fax: +4021 206 47 00

Cu stimă,
Dr. Ileana Popescu
Director Medical
Roche România S.R.L.

Anexa 1 - Actualizările operate în rezumatul caracteristicilor produsului (textul subliniat)

Anexa I - Actualizările operate în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul CellCept, fără a constitui o versiune integrală a acestuia (textul subliniat):

4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare
[...]

La pacienții cărora li s-a administrat CellCept în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea CellCept cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat CellCept în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea CellCept cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

[...]

4.8 – Reacții adverse:

Următoarele reacții adverse au corespuns celor raportate după punerea pe piață a medicamentului: [...]

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

La pacienții tratați cu CellCept în asociere cu alte imunosupresoare, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți (cu frecvență necunoscută).

Tulburări ale sistemului imunitar:

La pacienții cărora li s-a administrat CellCept în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, s-a raportat hipogamaglobulinemie (cu frecvență necunoscută).



CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
CABINET PREȘEDINTE

Calea Călărașilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București
E-mail: cabinet_președinte@casan.ro. Tel. 0372/309.270, Fax 0372/309.231

P10433/19-12-2019

Către,
Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,
Doamnei/Domnului Președinte - Director General

În conformitate cu adresa M.S. nr. 34269E/05.12.2014, înregistrată la C.N.A.S. – Cabinet Presedinte cu nr. P10433/11.12.2014 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical cu privire la *„Noi contraindicații și recomandări pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a bradicardiei severe”, referitoare la medicamentul Corlantor/Procoralan.*

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului *„Medicamentul Corlantor/Procoralan (clorhidrat de ivabradina), comprimate filmate 5mg și 7,50mg: Noi contraindicații și recomandări pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a bradicardiei severe .”*

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,



Decembrie 2014

**Medicamentul Corlantor/Procoralan (clorhidrat de ivabradină),
comprimate filmate 5 mg și 7,5 mg:**

**Noi contraindicații și recomandări pentru reducerea la minimum a riscului
de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a bradicardiei severe**

Stimate profesionist în domeniul sănătății,

Compania Servier dorește să vă informeze în legătură cu noile recomandări de
utilizare a ivabradinei, în scopul reducerii la minimum a riscului de apariție a
evenimentelor cardiovasculare și a bradicardiei severe.

Rezumat:

- Pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă, utilizarea ivabradinei trebuie inițiată numai în cazul unei valori a frecvenței cardiace în repaus a pacientului mai mare sau egale cu 70 de bătăi pe minut (bpm).
- Tratamentul cu ivabradină trebuie întrerupt dacă simptomele de angină nu se ameliorează în decurs de 3 luni.
- În prezent, utilizarea concomitentă a ivabradinei cu verapamil sau diltiazem este contraindicată.
- Anterior inițierii tratamentului sau în caz de modificare a dozelor, frecvența cardiacă trebuie monitorizată frecvent, inclusiv prin măsurători în serie, ECG sau monitorizare ambulatorie timp de 24 ore.
- Riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut la pacienții tratați cu ivabradină. Se recomandă monitorizarea clinică regulată pentru evaluarea apariției fibrilației atriale. În cazul apariției fibrilației atriale în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie reevaluat atent.

Medicilor prescriptori li se reamintesc următoarele aspecte:

- Pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă, ivabradina este indicată la adulți cu intoleranță sau contraindicație la beta-blocante, sau, în asociere cu acestea, la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant.

- Doza de inițiere nu trebuie să depășească 5 mg ivabradină, de două ori pe zi.
- În situația în care, după trei-patru săptămâni de tratament, pacientul este încă simptomatic, doza de ivabradină poate fi crescută la 7,5 mg, de două ori pe zi, cu condiția unei bune tolerări a dozei inițiale și a unei valori a frecvenței cardiace în repaus de peste 60 bpm. Efectul măririi dozei asupra frecvenței cardiace trebuie monitorizat atent.
- Doza de întreținere nu trebuie să depășească 7,5 mg ivabradină, de două ori pe zi.
- În situația scăderii frecvenței cardiace în repaus sub 50 de bătăi pe minut (bpm) în timpul tratamentului, sau a apariției de simptome asociate bradicardiei, doza trebuie redusă treptat, posibil până la cea mai mică doză, de 2,5 mg, de două ori pe zi. După scăderea dozei, frecvența cardiacă trebuie monitorizată. Tratamentul trebuie întrerupt dacă frecvența cardiacă se menține sub 50 bpm sau dacă simptomele de bradicardie persistă, chiar și după reducerea dozei.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM).

Informații suplimentare privind problemele de siguranță și recomandările respective:

Recomandările de mai sus s-au făcut ca urmare a evaluării rezultatelor studiului SIGNIFY. Acest studiu randomizat, controlat placebo, a fost efectuat la 19.102 de pacienți cu boală coronariană fără insuficiență cardiacă manifestă clinic.

Pacienții din grupul tratat cu ivabradină au început tratamentul cu o doză mai mare decât cea recomandată, adică 7,5 mg de două ori pe zi (sau 5 mg de două ori pe zi, pentru vârsta > 75 ani), mărită apoi până la 10 mg, de două ori pe zi, ceea ce reprezintă o doză mai mare decât doza de inițiere recomandată, de 5 mg de două ori pe zi și decât doza maximă de 7,5 mg, de două ori pe zi.

Tratamentul cu ivabradină nu a demonstrat un efect benefic în ceea ce privește obiectivul compus primar (OCP), și anume deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-fatal: rata de risc 1,08, 95% II [0,96–1,20], $p=0,197$ (incidență anuală 3,03%, comparativ cu 2,82%). În plus, într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală simptomatică (clasa CCS II sau mai mare) ($n=12.049$), s-a observat o creștere ușoară, semnificativă statistic a OCP în asociere cu administrarea de ivabradină: rata de risc 1,18, 95% II [1,03–1,35], $p=0,018$ (incidență anuală 3,37%, comparativ cu 2,86%). Tendințe similare s-au observat pentru componentele OCP, cu creșteri nesemnificative statistic ale riscului de deces de cauză

cardiovasculară (rată de risc 1,16, 95% II [0,97–1,40], $p=0,105$, incidență anuală 1,76%, comparativ cu 1,51%) și ale riscului de infarct miocardic non-fatal (rată de risc 1,18, 95% II [0,97–1,42], $p=0,092$, incidență anuală 1,72%, comparativ cu 1,47%). În grupul la care s-a administrat ivabradină nu s-au înregistrat mai multe morți subite comparativ cu grupul de control, ceea ce sugerează absența efectului proaritmie ventricular al ivabradinei. Doza utilizată în acest studiu, mai mare decât cea autorizată, nu explică în totalitate rezultatele.

În populația generală, s-a observat o incidență semnificativ mai mare a bradicardiei (simptomatice și asimptomatice) la pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (17,9%, comparativ cu 2,1%), mai mult de 30% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină prezentând cel puțin o dată scăderea sub 50 bpm a valorii frecvenței cardiace în repaus. În timpul studiului, la 7,1% dintre pacienți s-au administrat verapamil, diltiazem sau inhibitori puternici ai citocromului CYP 3A4.

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială s-a observat la 5,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei cu placebo. Într-o analiză combinată a tuturor studiilor de fază II/III, efectuate dublu-orb și controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus peste 40.000 pacienți, incidența fibrilației atriale a fost de 4,86% la pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 4,08% în grupurile de control, ceea ce corespunde unei rate a riscului de 1,26, 95% II [1,15-1,39].

În completarea recomandărilor de mai sus, dorim să subliniem faptul că informațiile despre medicament vor fi actualizate cu date suplimentare, cu privire la următoarele aspecte:

- Ivabradina este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale stabile, deoarece ivabradina nu prezintă beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară) la pacienții cu angină pectorală simptomatică.
- Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială, recomandându-li-se să se adreseze medicului în caz de apariție a acestora.
- În cazul în care răspunsul simptomatic la tratament este limitat iar valoarea frecvenței cardiace de repaus nu se reduce semnificativ clinic în decurs de 3 luni, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Apel la raportarea reacțiilor adverse:

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Corlentor/Procoralan, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 București, România
fax: +4 021 316 34 97
tel: + 4 0757 117 259
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului autorizației de punere pe piață, respectiv către compania Servier Pharma S.R.L., la următoarele date de contact:

Servier Pharma S.R.L.
S-Park
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3, sector 1, București
România
Tel: +4 021 528 52 84
Fax: +4 021 529 58 09
e-mail: servier.pv@ro.netgrs.com

Datele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului autorizației de punere pe piață:

Pentru întrebări sau informații suplimentare referitoare la această comunicare, vă rugăm să contactați Departamentul de Informații Medicale al companiei Servier Pharma S.R.L.:

Servier Pharma S.R.L.
S-Park
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3, Sector 1, București
România
Tel: 021 528 52 80
Fax: 021 528 52 81