



Grenzach-Wyhlen, 18. Februar 2008

CellCept® (Mycophenolatmofetil)

Wichtige Information für Ärzte und Apotheker

Berichte über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit CellCept (Mycophenolatmofetil) behandelt wurden

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der EMEA möchte Sie Roche Pharma AG über neue sicherheitsrelevante Informationen zu CellCept (Mycophenolatmofetil) in Kenntnis setzen.

- Es wurden Einzelfälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten, die CellCept erhalten haben, berichtet. Die Fallberichte enthalten begleitende Faktoren, die eine Einordnung der PML erschweren, wie insbesondere die Art der Grunderkrankung, begleitende Immunsuppression und Latenz zwischen Anwendung von CellCept und Ausbruch der PML. Ein Beitrag von CellCept kann aufgrund des in einigen Fällen beobachteten zeitlichen Zusammenhangs nicht ausgeschlossen werden.
- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, in Deutschland die Fachinformation) für CellCept wurde mit diesen neuen Informationen aktualisiert.
- Ärzte müssen eine PML als Differenzialdiagnose berücksichtigen, wenn Patienten unter einer Behandlung mit CellCept über neurologische Symptome berichten und eine Überweisung an einen entsprechenden Spezialisten zur Untersuchung und Weiterbehandlung sollte nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen. Bei Patienten, die eine PML entwickeln, sollte eine Reduktion des Ausmaßes der Gesamtimmunsuppression in Betracht gezogen werden. Bei Transplantationspatienten kann eine Reduktion der Immunsuppression jedoch das Transplantat gefährden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine seltene, progressiv verlaufende, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die in der Regel zum Tode oder zu schwerwiegender Behinderung führt. PML wird durch eine Reaktivierung des JC-Virus ausgelöst, ein Polyomavirus, das weltweit bei 70 – 90 % der erwachsenen Bevölkerung

in latenter Form vorhanden ist. Das JC-Virus bleibt gewöhnlich latent und verursacht eine PML typischer Weise nur bei Patienten mit einer Immunschwäche. Die Faktoren, die zur Reaktivierung der latenten Infektion führen, sind noch nicht vollständig bekannt, wenngleich Veränderungen von T-Zellen für die Reaktivierung der JC-Viren und die PML als bedeutend beschrieben wurden. Normalerweise entwickeln die Patienten Symptome von fokalen ZNS-Störungen und radiologische Befunde einer Erkrankung der weißen Substanz ohne Raumforderung.

PML wurde bei Transplantationspatienten in Zusammenhang mit unterschiedlichen immunsuppressiven Substanzen beschrieben. 75 % aller PML-Fälle, die bei Transplantationspatienten berichtet wurden, entwickelten sich subakut; Hemiparese, Apathie und Verwirrung waren die häufigsten Anzeichen. PML muss bei jedem Transplantationspatienten, der zentralnervöse Symptome entwickelt, in Betracht gezogen werden.

PML wurde auch bei anderen Patienten mit einer Immunschwäche, wie z.B. bei HIV-positiven Patienten, Krebspatienten und Patienten mit Autoimmunerkrankungen einschließlich systemischem Lupus erythematoses (SLE), berichtet. Die Häufigkeit von PML bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt, in der Literatur sind aber eine Reihe von Fällen beschrieben. PML wurde bei Patienten mit SLE berichtet, die Prednison, Azathioprin, Cyclophosphamid und andere Immunsuppressiva erhalten haben.

CellCept und PML

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat die Daten geprüft, die in Zusammenhang mit den Fällen von PML bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, stehen.

CellCept (Mycophenolatmofetil), das seit mehr als 10 Jahren auf dem Markt ist, ist ein immunsuppressives Arzneimittel, das in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei erwachsenen Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation und bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 – 18 Jahren) mit einer Nierentransplantation angezeigt ist.

Einzelfälle von PML wurden bei Nieren-, Herz- und Lungentransplantationspatienten und bei Patienten mit SLE, die CellCept erhalten haben, beschrieben. CellCept ist in der EU nicht zur Behandlung des SLE zugelassen. Die Transplantationspatienten waren männlich (im Alter von 33 – 62 Jahren) und erhielten begleitend andere immunsuppressive Substanzen (z.B. Tacrolimus, Basiliximab, Prednison und/oder Ciclosporin). Die Patienten der SLE-Fallberichte waren weiblich, im Alter von 40 – 53 Jahren, und hatten einen langjährigen SLE. SLE-Patienten wurden begleitend mit Ciclosporin, Cyclophosphamid und/oder Steroiden behandelt. Die Diagnosen wurden durch den Nachweis von JC-Viren im Liquor und/oder anhand einer Gehirnbiopsie bestätigt. Die Verläufe sind unterschiedlich und reichen von Heilung über Besserung bis hin zum Tod.

PML muss differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, wenn Patienten, die CellCept einnehmen, neurologische Symptome entwickeln und es sollte eine Überweisung an einen entsprechenden Spezialisten zur Untersuchung und Weiterbehandlung erwogen werden. Eine Reduktion der gesamten Immunsuppression sollte bei Patienten, die eine PML entwickeln, in Betracht gezogen werden. Bei Transplantationspatienten kann eine Reduktion der Immunsuppression jedoch möglicherweise das Transplantat gefährden. Außer der Reduktion der Gesamtimmunsuppression gibt es keine Maßnahmen, um PML zuverlässig zu verhindern oder PML, falls sie sich entwickelt, adäquat zu behandeln.

Roche wird die Sicherheit von CellCept weiterhin durch die etablierten Meldesysteme überwachen und die Zulassungsbehörden über alle schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisse unterrichten. Sie können uns helfen, die Sicherheit von CellCept zu überwachen, indem Sie uns Nebenwirkungen melden. Bitte geben Sie uns so viele Einzelheiten wie möglich an, wie Anamnese, alle gleichzeitig verabreichten Arzneimittel, Auftreten und Behandlungsdaten.

Bitte senden Sie Ihre Meldungen zu Nebenwirkungen an:

Roche Pharma AG
Abt. Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Str. 1
79630 Grenzach-Wyhlen

Fax: 07624 14 3183
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Sollten Sie hierzu Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von CellCept benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Arzneimittelinformation der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen mit der Telefonnummer 07624 14 2029 oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse: <http://www.cellcept.de>

Mit freundlichen Grüßen
Roche Pharma AG
ppa.



Dr. Maria-Theresia Rose
Stufenplanbeauftragte

i.V.



Dr. Manfred Wiegand
Leiter Marketing Transplantation

Anlage: **Auszug aus der aktuellen SmPC/Fachinformation mit Änderungen im Überarbeitungsmodus gemäß Empfehlung des Europäischen Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) während seiner Vollversammlung im Januar 2008.**

Anlage

Auszug aus den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Nebenwirkungen“ der aktuellen SmPC/Fachinformation gemäß positiver CHMP-Empfehlung vom 24.01.2008 im Überarbeitungsmodus:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

.....

Eine übermäßige Unterdrückung des Immunsystems erhöht die Infektionsanfälligkeit einschließlich opportunistischer Infektionen, tödlicher Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), die manchmal tödlich verliefen, sind bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet worden. Bei allen gemeldeten Fällen lagen Risikofaktoren für eine PML vor, wie immunsuppressive Therapien und beeinträchtigte Immunabwehr. Bei immunsupprimierten Patienten müssen Ärzte eine PML als Differentialdiagnose berücksichtigen, wenn Patienten über neurologische Symptome berichten, und eine Konsultation mit einem Neurologen ist als klinisch indiziert anzusehen. Bei Patienten, die eine PML entwickeln, sollte eine Reduktion der gesamten Immunsuppression in Betracht gezogen werden. Bei Transplantationspatienten kann eine Reduktion der Immunsuppression jedoch das Transplantat gefährden.

.....

4.8 Nebenwirkungen

....

Erkrankungen, die mit der Immunsuppression zusammenhängen: Schwere, lebensbedrohende Infektionen, einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Fälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), die manchmal tödlich verliefen, sind bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet worden. Bei allen gemeldeten Fällen lagen Risikofaktoren für eine PML vor, wie immunsuppressive Therapien und beeinträchtigte Immunabwehr.

Agranulozytose ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche CellCept einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

....