

Datum: 12.11.2020

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Dimetilfumarat (Tecfidera®): posodobljena priporočila povezana s primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri bolnikih z blago limfopenijo

Spoštovani!

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas družba Biogen Netherlands B.V. želi obvestiti o pomembnih posodobljenih informacijah za zmanjšanje tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera.

Povzetek

- **Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri blagi limfopeniji (število limfocitov $\geq 0,8 \times 10^9/l$ in pod spodnjo mejo normalnih vrednosti). Pred tem je bila PML potrjena le pri zmerni do hudi limfopeniji.**
- **Zdravilo Tecfidera je kontraindicirano pri bolnikih s sumom na PML ali s potrjeno PML.**
- **Zdravljenja z zdravilom Tecfidera se ne sme začeti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$).**
- **Če je število limfocitov pod mejo normalnih vrednosti, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tecfidera oceniti možne vzroke.**
- **Zdravljenje z zdravilom Tecfidera je treba prekiniti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$), ki vztraja več kot 6 mesecev.**
- **Če bolnik razvije PML, je treba zdravljenje z zdravilom Tecfidera trajno prekiniti.**
- **Bolnikom svetujte, naj partnerja ali negovalce obvestijo o svojem zdravljenju in simptomih, ki kažejo na PML, saj lahko opazijo simptome, ki se jih bolnik ne zaveda.**

Dodatne informacije glede varnosti

Zdravilo Tecfidera je v Evropski uniji odobreno za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo. Zdravilo Tecfidera lahko povzroči limfopenijo: število limfocitov se je med zdravljenjem v kliničnih preskušanjih zmanjšalo za približno 30 % od izhodiščne vrednosti.

PML je resna oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JCV) in je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost. Dejavniki tveganja za nastanek PML ob prisotnosti JCV vključujejo spremenjen ali oslavljen imunski sistem.

Med več kot 475.000 bolniki, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, je bilo potrjenih 11 primerov PML. Edina skupna značilnost pri vseh 11 potrjenih primerih je zmanjšano absolutno število limfocitov (ALC), ki je

biološko verjeten dejavnik tveganja za PML. Trije od teh primerov so se pojavili v obdobju blage limfopenije, medtem ko se je drugih osem primerov pojavilo v obdobju zmerne do hude limfopenije.

Trenutno se priporoča, da se pri vseh bolnikih pred začetkom zdravljenja in nato vsake 3 mesece izmeri absolutno število limfocitov (ALC).

Pri bolnikih s številom limfocitov pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, kot je opredeljeno z referenčnim razponom lokalnega laboratorija, se zdaj priporočata povečana pozornost in razmislek o dodatnih dejavnikih, ki lahko pri bolnikih z limfopenijo povečajo tveganje za PML. Ti vključujejo:

- trajanje zdravljenja z zdravilom Tecfidera. Primeri PML so se pojavili po približno 1 do 5 letih zdravljenja, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana;
- močno zmanjšanje števila celic T CD4+ in zlasti CD8+;
- predhodno imunosupresivno ali imunomodulatorno zdravljenje.

Pri bolnikih s trajnim zmernim zmanjšanjem absolutnega števila limfocitov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ in $< 0,8 \times 10^9/l$ več kot šest mesecev je treba ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Tecfidera.

Poleg tega:

- morajo zdravniki pri svojih bolnikih opraviti oceno, da ugotovijo, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo in, če je tako, ali so ti simptomi značilni za multiplo sklerozo ali morda kažejo na PML;
- ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba prekiniti dajanje zdravila Tecfidera in opraviti ustrezne diagnostične ocene, vključno z določitvijo DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) s pomočjo metodologije kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR);
- je pomembno opozoriti, da bolniki, pri katerih se po nedavni prekinitvi zdravljenja z natalizumabom razvije PML, morda nimajo limfopenije.

Informacije o zdravilu Tecfidera bodo posodobljene tako, da bodo vključevale zgornje informacije.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Tecfidera, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke družbe

Kontaktne podatke za dodatne informacije o zdravilu:
Biogen Pharma d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana
e-pošta: slovenia.info@biogen.com, tel: +386 1 511 02 90

S spoštovanjem,

dr. Jani Pečar, dr. vet. med.
Vodja medicinskega oddelka
Biogen Pharma d.o.o.