



Dátum: 13.11.2015

Vec: Tecfidera® (dimetylfumarát): nové opatrenia na minimalizáciu rizika PML – zvýšené monitorovanie a pravidlá pre ukončenie liečby

Vážený zdravotnícky pracovník,

po dohode s Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chce Biogen Idec Limited informovať o nových dôležitých opatreniach na minimalizovanie rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) pri užívaní lieku Tecfidera.

Zhrnutie

Pre zníženie rizika PML odporúčame postupovať nasledovne:

- Pred začatím liečby Tecfiderou:
 - vždy vyšetrite kompletný krvný obraz (vrátane počtu lymfocytov);
 - máte mať k dispozícii vstupný výsledok MR na porovnanie (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace);
 - poučte pacientov o riziku PML, možných klinických symptómoch, ktorých si majú byť vedomí, a o opatreniach v prípade výskytu niektorého symptómu.
- Po začatí liečby Tecfiderou:
 - monitorujte kompletný krvný obraz vrátane počtu lymfocytov každé 3 mesiace;
 - pre zvýšené riziko PML zvážte prerušenie liečby Tecfiderou u pacientov, ktorí majú počet lymfocytov nižší ako $0,5 \times 10^9/l$ dlhšie ako 6 mesiacov (t. j. ťažká dlhotrvajúca lymfopénia);
 - ak sa liečba preruší z dôvodu lymfopénie, monitorujte pacientov, kým sa počty lymfocytov nevrátia na normálnu hodnotu.
- Ďalšie súvislosti:

Treba si uvedomiť, že PML sa môže vyskytnúť len v prítomnosti infekcie Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV). V prípade testovania na protilátky proti JCV je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testu na protilátky proti JCV nebol u pacientov liečených Tecfiderou skúmaný. Taktiež treba vedieť, že negatívny výsledok testu na protilátky proti JCV (pri normálnom počte lymfocytov) nevylučuje možnosť neskoršej infekcie JCV.

Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch.Reg.Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI.č. 4075/B.

- Ak liečba u pacientov s ťažkou dlhotrvajúcou lymfopéniou pokračuje, odporúča sa zvýšený dohľad so zreteľom na PML:
 - opätovne poučte pacientov a opatrovateľov o riziku PML pri prítomnosti rizikových faktorov a upozornite ich na prvé klinické symptómy, ktoré si musia všímať;
 - monitorujte u pacientov prejavy a symptómy alebo nástup novej neurologickej dysfunkcie (napr. motorická dysfunkcia, kognitívne alebo psychiatrické symptómy). Treba pritom brať do úvahy, že PML sa môže prejavovať podobne ako skleróza multiplex, pretože v oboch prípadoch ide o demyelinizačné ochorenia;
 - zväžte potrebu ďalších MR vyšetrení v rámci zvýšeného dohľadu nad PML v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami.
- Ak je u niektorého pacienta podozrenie na PML, ihneď prerušte liečbu Tecfiderou a náležite ho vyšetrite.

Ďalšie informácie o bezpečnostných rizikách

Tecfidera je indikovaná na liečbu dospelých pacientov postihnutých relaps-remitujúcou sklerózou multiplex. Tecfidera môže spôsobiť lymfopéniu: v klinických štúdiách bolo preukázané, že počty lymfocytov sa počas liečby znížili približne o 30 % oproti vstupnej hodnote.

PML je zriedkavá, ale závažná oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže mať fatálne následky alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu. PML je pravdepodobne spôsobená kombináciou faktorov. Medzi rizikové faktory vzniku PML pri prítomnosti JCV patrí zmenený alebo oslabený imunitný systém a možné genetické alebo environmentálne rizikové faktory.

V októbri 2014 bol hlásený prípad úmrtia následkom PML u pacienta v dlhodobej predĺženej štúdií, ktorý bol liečený dimetylfumarátom 4,5 roka. U pacienta sa počas liečby Tecfiderou vyvinula ťažká dlhotrvajúca lymfopénia (> 3,5 rokov). Išlo o prvý potvrdený prípad PML hlásený pre Tecfideru. Ďalšie dva postmarketingové potvrdené prípady boli dosiaľ hlásené z USA a Nemecka v roku 2015*, a to u pacientov mužského pohlavia (vo veku 64 a 59 rokov), ktorí užívali Tecfideru v prvom prípade 2 roky a v druhom prípade približne 1,5 roka. Diagnóza PML bola stanovená po < 1,5 roku a približne po 1 roku od nástupu ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénie (v prvom prípade počet lymfocytov $\leq 0,5 \times 10^9/l$ s najnižšou hodnotou $0,3 \times 10^9/l$ a v druhom prípade prevažne $< 0,5 \times 10^9/l$). Ani jeden z týchto troch pacientov predtým neužíval lieky, ktoré by mali známu súvislosť s rizikom PML. Všetci pacienti v čase diagnózy PML boli pozitívni na protilátky proti JCV v sére.

*(potvrdené do 30.10.2015)

Výzva na hlásenie

Zdravotnícki pracovníci majú hlásiť akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním Tecfideru v súlade s národnými požiadavkami prostredníctvom národného systému pre spontánne hlásenia:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26
tel: + 421 2 507 01 206
fax: + 421 2 507 01 237
internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Kontaktné údaje spoločnosti

Kontaktné údaje na získanie ďalších informácií sú uvedené v informáciách o lieku (SmPC a PIL) na adrese: <http://www.ema.europa.eu/ema>.



MUDr. Dagmar Štefanová
Country Medical Lead
Biogen Slovakia s.r.o.

PRÍLOHA I

Revidované znenie (zmeny sú vyznačené hrubým písmom s podčiarknutím)

Zo súhrnu charakteristických vlastností lieku

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V klinických štúdiách boli u pacientov liečených Tecfiderou pozorované zmeny v renálnych a hepatálnych laboratórnych testoch (pozri časť 4.8). Klinický význam týchto zmien nie je známy. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, urea a vyšetrenie moču) a pečene (napr. ALT a AST) pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6-12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

U pacientov liečených Tecfiderou sa môže vyvinúť ťažká dlhotrvajúca lymfopénia (pozri časť 4.8). Tecfidera nebola skúšaná u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Pred začatím liečby Tecfiderou treba vyšetriť **aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov**. **Ak je počet lymfocytov pod normálnou hranicou, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby Tecfiderou.**

Po začatí liečby je nutné vyšetriť krvný obraz vrátane počtu lymfocytov každé 3 mesiace. U pacientov s počtom lymfocytov $<0,5 \times 10^9/l$ pretrvávajúcim dlhšie ako 6 mesiacov zvažte prerušenie liečby Tecfiderou. S pacientom znova prediskutujte vyváženosť prínosu a rizika tejto liečby v kontexte iných dostupných terapeutických možností. Do tohto prehodnotenia môžu byť zahrnuté klinické faktory aj výsledky akýchkoľvek laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení. Ak sa v liečbe bude pokračovať napriek pretrvávajúcemu počtu lymfocytov $<0,5 \times 10^9/l$, odporúča sa zvýšená pozornosť (pozri tiež časť o PML).

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do úpravy ich hodnôt. Po úprave hodnôt a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má byť rozhodnutie o opätovnom začatí liečby Tecfiderou po jej prerušení založené na klinickom zhodnutí.

Zobrazenie MR

Pred začatím liečby Tecfiderou má byť k dispozícii výsledok MR vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) na porovnanie. Potreba ďalšieho MR vyšetrenia sa má zväziť v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami. MR vyšetrenie sa má zväziť v rámci zvýšeného sledovania pacientov so zvýšeným rizikom PML. V prípade klinického podozrenia na PML sa má MR urobiť ihneď na diagnostické účely.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri liečbe Tecfiderou a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s ťažkou a dlhotrvajúcou lymfopéniou vyskytli prípady PML. PML je oportúnna

infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže mať fatálne následky alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu. PML sa môže vyskytovať iba za prítomnosti infekcie JCV. Pri testovaní na JCV protilátky treba vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testov na protilátky proti JCV u pacientov liečených Tecfiderou nebol skúmaný. Je potrebné prihliadať na skutočnosť, že negatívny test na protilátky proti JCV (za súčasného stavu normálneho počtu lymfocytov) nevylučuje možnosť následnej infekcie JCV.

Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresíva alebo imunomodulačnú terapiu

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť Tecfideru pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na Tecfideru. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených Tecfiderou nie je známy. Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na Tecfideru sa musí brať do úvahy počas a spôsob účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívacie sklerózy multiplex (SM).

Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred začatím liečby Tecfiderou a pravidelne v priebehu liečby (pozri *Krvné/laboratórne testy vyššie*).

Vo všeobecnosti Tecfideru možno začať podávať okamžite po ukončení liečby interferónom alebo glatirameracetátom.

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaniach III. fázy bol podobný výskyt infekcií (60 % vs 58 %) a závažných infekcií (2 % vs 2 %) u pacientov liečených Tecfiderou a u pacientov na placebe. Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov s počtom lymfocytov $<0,8 \times 10^9/l$ alebo $<0,5 \times 10^9/l$. Pri liečbe SM pacientov Tecfiderou počas placebom kontrolovaných skúšaní sa priemerné počty lymfocytov po jednom roku znížili oproti východiskovej hodnote o 30 % a následne sa pokles zastavil (pozri časť 4.8). Priemerný počet lymfocytov zostával v normálnom rozsahu. **Počty lymfocytov $<0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u <1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených Tecfiderou. V klinických štúdiách (kontrolovaných a nekontrolovaných placebom) boli u 2 % pacientov zaznamenané počty lymfocytov $<0,5 \times 10^9/l$ počas najmenej šiestich mesiacov. U týchto pacientov vo väčšine prípadov zostali počty lymfocytov s pokračujúcou liečbou $<0,5 \times 10^9/l$.**

Ak liečba pokračuje aj napriek ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) nemôže byť vylúčené (podrobnejšie pozri v časti PML vyššie).

Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, treba zvážiť prerušenie liečby Tecfiderou a k obnoveniu liečby má dôjsť až po prehodnotení jej prínosov a rizík. Pacientov liečených Tecfiderou treba poučiť, aby lekárovi ohlásili príznaky infekcie. U pacientov

so závažnou infekciou sa liečba Tecfiderou nemá začať, kým nie je infekcia vyliečená.

4.8 Nežiaduce účinky

Hematologické

V placebom kontrolovaných štúdiách mala väčšina (>98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne hodnoty lymfocytov. Počas liečby Tecfiderou priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovému stavu. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v normálnom rozsahu. Počty lymfocytov $<0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u <1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených Tecfiderou. Počty lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$ boli pozorované u 1 pacienta liečeného Tecfiderou a u žiadneho pacienta na placebe.

Výskyt infekcií (58 % vs. 60 %) a závažných infekcií (2 % vs. 2 %) bol podobný u pacientov na placebe ako u pacientov liečených Tecfiderou. Zvýšený výskyt infekcií a závažných infekcií nebol pozorovaný u pacientov s počtom lymfocytov $<0,8 \times 10^9/l$ alebo $<0,5 \times 10^9/l$. **PML sa rozvinula u pacientov s ťažkou a dlhodobou lymfopéniou (pozri časť 4.4).** Prechodné zvýšenie priemerných počtov eozinofilov bolo pozorované v prvých dvoch mesiacoch liečby.