

12. studenog 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za lijek Tecfidera (dimetilfumarat) vezano uz slučajeve progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja Biogen Netherlands B.V. želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/l$ i ispod donje granice normalnih vrijednosti) u bolesnika liječenih lijekom Tecfidera; prethodno je PML potvrđen samo u stanjima umjerene do teške limfopenije.**
- **Primjena lijeka Tecfidera je kontraindicirana u bolesnika u kojih se sumnja na PML ili im je PML potvrđen.**
- **Liječenje lijekom Tecfidera ne smije se započinjati kod bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$).**
- **Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona vrijednosti, potrebno je prije početka liječenja lijekom Tecfidera obaviti temeljitu procjenu mogućih uzroka.**
- **Liječenje lijekom Tecfidera potrebno je prekinuti u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) koja traje dulje od šest mjeseci.**
- **Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Tecfidera u slučaju da se kod bolesnika razvije PML.**
- **Bolesnike je potrebno uputiti da obavijeste svoje partnere ili njegovatelje o svom liječenju kao i simptomima koji ukazuju na PML, jer bi oni mogli primijetiti simptome koje bolesnik nije zapazio.**

Dodatne informacije

Lijek Tecfidera odobren je u Europskoj uniji za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom. Tecfidera može uzrokovati limfopeniju: smanjenje broja limfocita za oko 30% od početne vrijednosti tijekom liječenja uočeno je u kliničkim ispitivanjima.

PML je ozbiljna oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JCV), koja može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku invalidnost. Čimbenici rizika za razvoj PML-a u prisutnosti JCV-a uključuju narušen ili oslabljen imunološki sustav.

Među više od 475 000 bolesnika koji su liječeni lijekom Tecfidera, potvrđeno je 11 slučajeva PML-a. Kod svih 11 potvrđenih slučajeva zabilježen je smanjeni apsolutni broj limfocita (ALC), što je biološki vjerojatan čimbenik rizika za razvoj PML-a. Tri slučaja prijavljena su kod bolesnika u stanju blage

limfopenije, dok se preostalih osam slučajeva odnosilo na bolesnike u stanju umjerene do teške limfopenije.

Prema trenutačnim preporukama, kod svih bolesnika potrebno je odrediti apsolutni broj limfocita (ALC) prije početka liječenja, kao i svaka tri mjeseca nakon toga.

U bolesnika kod kojih je broj limfocita ispod normalnog raspona sukladno referentnom rasponu lokalnog laboratorija, preporučuje se pojačan oprez. Također je potrebno razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli pridonijeti povećanom riziku od PML-a u bolesnika s limfopenijom, kao što su:

- trajanje liječenja lijekom Tecfidera. U nekim slučajevima PML se pojavio nakon približno jedne do pet godina liječenja, no točna povezanost s duljinom liječenja nije poznata;
- značajno smanjenje broja CD4+ limfocita T te osobito CD8+ limfocita T;
- prethodno imunosupresivno ili imunomodulirajuće liječenje.

U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjem apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,8 \times 10^9/l$ koje traje dulje od šest mjeseci, potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja lijekom Tecfidera.

Dodatno,

- liječnici moraju provesti odgovarajuće procjene bolesnika kako bi se utvrdilo ukazuju li simptomi na poremećaj neurološke funkcije i jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML;
- kod prvog znaka ili simptoma koji ukazuje na PML, primjenu lijeka Tecfidera treba prekinuti te provesti odgovarajuća dijagnostička ispitivanja, uključujući utvrđivanje JCV DNK-a u cerebrospinalnoj tekućini kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom (PCR);
- važno je napomenuti da limfopenija možda neće biti prisutna u bolesnika koji razviju PML nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom.

Informacije o lijeku Tecfidera se ažuriraju kako bi se uključile gore navedene informacije.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen bolesnicima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Medis Adria d.o.o., Kolarova 7, 10000 Zagreb, Tel.: 01 2303 448

S poštovanjem,



Martina Kaić

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju