

24. studenog 2015.

## Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama za minimizaciju rizika od PML-a vezanom uz primjenu lijeka Tecfidera (dimetilfumarat)

Poštovani,

Biogen Idec u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) želi Vas obavijestiti o važnim novim mjerama kako bi se minimizirao rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) s Tecfiderom.

### Sažetak

Poduzimanje sljedećih radnji preporučuje se s ciljem smanjenja rizika od PML-a:

- Prije početka liječenja Tecfiderom:
  - Pobrinite se da je napravljena kompletna krvna slika (uključujući limfocite)
  - Početni referentni MR treba biti dostupan (obično unutar 3 mjeseca)
  - Savjetujte bolesnike o riziku od PML-a, mogućim kliničkim simptomima na koje treba obratiti pažnju i radnje koje treba poduzeti ako se pojavi bilo koji od tih simptoma
- Nakon početka liječenja Tecfiderom:
  - Nadzirite kompletnu krvnu sliku uključujući limfocite svaka 3 mjeseca
  - Zbog mogućeg povećanog rizika od PML-a, razmotrite prekid liječenja Tecfiderom u bolesnika s brojem limfocita ispod  $0,5 \times 10^9/l$  u trajanju duljem od 6 mjeseci (tj. teška produljena limfopenija)
  - Ako je liječenje zaustavljeno zbog limfopenije, nadzirite bolesnike dok im se razine limfocita ne vrate na normalne vrijednosti
- Ostale napomene:
  - Imajte na umu da se PML može pojaviti samo u prisutnosti John-Cunningham virusne (JCV) infekcije. Ako se obavlja JCV testiranje, treba uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testa na protu-JCV protutijela nije ispitivan u bolesnika liječenih Tecfiderom. Treba također napomenuti da negativan test na protu-JCV protutijela (u prisutnosti normalnog broja limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne JCV infekcije.
- Ako se liječenje nastavlja u bolesnika s teškom produljenom limfopenijom, preporučuje se pojačan oprez s obzirom na PML:
  - Savjetujte bolesnike i njegovatelje ponovno u vezi rizika od PML-a u prisutnosti rizičnih čimbenika i podsjetite ih da obrate pažnju na rane kliničke simptome
  - Nadzirite bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma ili pojave novih neuroloških disfunkcija (npr. motoričke disfunkcije, kognitivni ili psihijatrijski simptomi). Uzmite u obzir da se PML može prezentirati značajkama sličnim onima kod multiple skleroze, jer su obje bolesti demijelinizacijske
  - Razmotrite potrebu za daljnjim MR snimanjem u sklopu povećanog opreza s obzirom na PML, u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama.
- Ako se kod bilo kojeg bolesnika sumnja na PML, odmah prekinite liječenje Tecfiderom i provedite odgovarajuće pretrage.

### Više informacija o sigurnosnom pitanju

Tecfidera je odobrena 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 rijetka, ali ozbiljna oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JCV) koja može biti smrtonosna ili izazvati tešku invalidnost. PML je vjerojatno uzrokovana kombinacijom čimbenika. Čimbenici

rizika za razvoj PML-a u prisutnosti JCV-a uključuju promijenjeni ili oslabljeni imunološki sustav i mogu uključivati genetske ili okolišne čimbenike rizika.

U listopadu 2014. godine prijavljen je smrtni slučaj PML-a kod bolesnika iz dugoročnog nastavka ispitivanja koji je bio liječen dimetilfumaratom tijekom 4,5 godina. Bolesnik je doživio tešku produljenu limfopeniju (> 3,5 godina) dok je bio liječen Tecfiderom. Ovaj potvrđeni slučaj PML-a bio je prvi slučaj prijavljen za Tecfideru. Do sada su prijavljena još dva postmarketinška potvrđena slučaja u SAD-u i Njemačkoj u 2015. godini\*, oba u muških bolesnika (u dobi od 64 i 59 godina) koji su uzimali Tecfideru ukupno 2, odnosno, oko 1,5 godina. Do dijagnoze PML-a je došlo nakon <1,5 godina, a oko 1 godinu nakon javljanja teške produljene limfopenije (brojevi limfocita  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  s nadirima od  $0,3 \times 10^9/l$ , odnosno, uglavnom  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Niti jedan od tri bolesnika nije prethodno primio lijekove za koje je poznato da su povezani s rizikom od PML-a. Svi bolesnici su bili seropozitivni za protu-JCV protutijela u vrijeme dijagnoze PML-a.

\*potvrđeno do 30. listopada 2015.

### **Poziv na prijavljivanje sumnji na nuspojave**

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka Tecfidere u skladu s nacionalnim zahtjevima preko nacionalnog sustava spontanog prijavljivanja putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijave putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.

- obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

### **Kontaktni podaci tvrtke**

Medis Adria d.o.o.  
Kolarova 7  
10000 Zagreb

S poštovanjem,

Dr. Marinko Bilušić  
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju



Poliklinika Bonifarm  
Hondlova 2/10, 10000 Zagreb, Croatia  
Tel. +385 1 244 69 68  
Fax. +385 1 244 69 66  
GSM +385 91 209 7060  
E-mail: [mbilusic@bonifarm.hr](mailto:mbilusic@bonifarm.hr)

### **Prilog**

Dodatak I: Revidirani dijelovi Sažetka opisa svojstava lijeka