Noiembrie 2015

**Tecfidera (fumarat de dimetil): măsuri noi de reducere la minimum a riscului de apariţie a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) – reguli referitoare la extinderea monitorizării şi întreruperea tratamentului**

Stimate profesionist din domeniul sănătăţii,

De comun acord cu Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, compania Biogen Idec doreşte să vă aducă la cunoştinţă noile măsuri de reducere la minimum a riscului de apariţie a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată tratamentului cu Tecfidera:

**Rezumat**

Recomandăm luarea următoarelor măsuri pentru reducerea riscului de apariţie a LMP:

- Înaintea începerii tratamentului cu Tecfidera:
  - asiguraţi-vă că este efectuată o hemoleucogramă completă (inclusiv limfocite);
  - trebuie să fie disponibilă o examinare de IRM de referinţă (realizată, de regulă, în ultimele 3 luni);
  - informaţi pacienţii cu privire la riscul de apariţie a LMP şi cu privire la simptomele clinice posibile pe care trebuie să le urmărească, precum şi asupra măsurilor care trebuie luate, dacă apar aceste simptome.

- După începerea tratamentului cu Tecfidera:
  - monitorizaţi hemoleucograma completă, inclusiv limfocitele, la intervale de trei luni;
  - din cauza riscului posibil crescut de apariţie a LMP, luaţi în considerare întreruperea tratamentului cu Tecfidera pentru pacienţii la care numărul de limfocite este mai mic de $0,5x10^9/l$ şi care persistă mai mult de 6 luni (adică limfopenie severă prelungită);
  - dacă tratamentul este oprit din cauza limfopeniei, monitorizaţi pacienţii până când valoarea limfocitelor revine la normal.

- Alte observaţii:

Reţineţi că LMP poate apărea doar în prezenţa infecţiei cu virusul John-Cunningham (virusul JC). Dacă se efectuează testarea pentru detectarea virusului JC, trebuie avut în vedere faptul că nu a fost studiată influenţa

limfopeniei asupra acurateței testului pentru anticorpii anti-JCV la pacienții tratați cu Tecfidera. De asemenea, trebuie reținut faptul că un rezultat negativ al testului pentru anticorpii anti-JCV (în prezența unei valori normale a numărului de limfocite) nu exclude posibilitatea unei infecții ulterioare cu virusul JC.

- Dacă se continuă tratamentul la pacienții cu limfopenie severă prelungită, se recomandă urmărirea atentă pentru depistarea simptomelor de LMP:
  - informați din nou pacienții și persoanele care îi îngrijesc cu privire la riscul de apariție a LMP în prezența factorilor de risc și reamintiți-le care sunt simptomele clinice precoce care trebuie urmărite;
  - monitorizați pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor sau pentru apariția unei noi disfuncții neurologice (de exemplu, o disfuncție motorie, simptome cognitive sau psihice). Aveți în vedere faptul că LMP poate avea simptome similare cu cele ale sclerozei multiple, deoarece ambele sunt afecțiuni demielinizante;
  - aveți în vedere necesitatea efectuării de examinări IRM ulterioare, ca parte a urmăririi atente a simptomelor de LMP, în conformitate cu recomandările naționale și locale.

- La oricare pacient la care se suspectează apariția LMP, opriți imediat tratamentul cu Tecfidera și efectuați investigațiile necesare.

**Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță**

Tecfidera este un medicament autorizat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă, forma recurent-remisivă. Medicamentul Tecfidera poate cauza limfopenie: în studiile clinice s-a constatat, în cursul tratamentului, o scăderea cu aproximativ 30% a numărului de limfocite față de valorile inițiale.

LMP este o infecție oportunistă rară, dar gravă, cauzată de virusul John-Cunningham (virusul JC), care poate fi letală sau poate provoca dizabilități grave. LMP poate fi cauzată de o asociere de factori. Factorii de risc pentru dezvoltarea LMP în prezența virusului JC includ un sistem imunitar deficitar sau slăbit, putând include și factori de risc genetici sau de mediu.

În octombrie 2014, a fost raportat un caz letal de LMP la un pacient din cadrul unui studiu extins pe termen lung, care a fost tratat cu fumarat de dimetil timp de 4 ani și jumătate. Pacientul a prezentat o limfopenie severă prelungită (>3 ani și jumătate) în timpul tratamentului cu Tecfidera. Acest caz confirmat de LMP a fost primul raportat pentru Tecfidera. Până în prezent, alte două cazuri confirmate după punerea pe piață a medicamentului Tecfidera au fost raportate în SUA și Germania în 2015*, ambele la pacienți de sex masculin (cu vârsta de 64 de ani, respectiv 59 de ani) care fuseseră tratați cu Tecfidera timp de 2 ani, respectiv aproximativ 1 an și jumătate. Diagnosticul de LMP a survenit după < 1 an și jumătate, respectiv la aproximativ 1 an de la debutul limfopeniei severe prelungite (numărul de limfocite $\leq 0,5x10^9/l$ cu o scădere maximă de $0,3x10^9/l$, respectiv < $0,5x10^9/l$). Niciunul dintre cei trei pacienți nu fuseseră tratați anterior cu medicamente asociate cu riscul de apariție a LMP. Toți pacienții au fost seropozitivi la anticorpi anti-JCV în momentul diagnosticării cu LMP.

*(confirmate până la data de 30 octombrie 2015)

**Apel la raportarea de reacţii adverse**
Este important să raportaţi orice reacţii adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Tecfidera (fumarat de dimetil), către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană, prin intermediul "Fişei pentru raportarea spontană a reacţiilor adverse la medicamente", disponibilă pe pagina web a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secţiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacţie adversă, trimisă către:

**Centrul Naţional de Farmacovigilenţă**
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 Bucureşti, România
fax: +4 021 316 34 97
tel: + 4 0757 117 259
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacţiile adverse suspectate se pot raporta şi către reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, la următoarele date de contact:

**Medison Pharma SRL**
Avantgarde Office Building
Bd. Iancu de Hunedoara nr. 54B, etaj 6
011745-Bucuresti, România
Tel: +40 31 710 40 35
Fax: +40 31 710 40 32
E-mail: info.medical@medison.com.ro

***Coordonatele de contact ale Deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă***
Datele de contact pentru obţinerea de informaţii suplimentare se găsesc în informaţiile despre medicament (RCP şi prospect) la adresa http://www.ema.europa.eu/ema/.

**ANEXA I**

**Informatii revizuite despre medicament (modificările sunt marcate prin litere aldine)**

***Din RCP***

**4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cadrul studiilor clinice, la subiecții tratați cu Tecfidera au fost observate modificări ale rezultatelor testelor de laborator renale și hepatice (vezi pct. 4.8). Implicațiile clinice ale acestor modificări nu sunt cunoscute. Evaluări ale funcției renale (de exemplu, creatinina, azotul ureic sanguin și sumarul de urină) și ale funcției hepatice (de exemplu, TGO și TGP) sunt recomandate înainte de începerea tratamentului, după 3 și 6 luni de tratament și, ulterior, la fiecare 6 până la 12 luni și dacă este indicat din punct de vedere clinic.

**Pacientii tratati cu Tecfidera pot dezvolta limfopenie severă prelungită** (vezi pct. 4.8). Tecfidera nu a fost studiat la pacienții cu număr de limfocite mic preexistent și, de aceea, este necesară prudență în tratarea acestor pacienți. Înainte de a iniția tratamentul cu Tecfidera, **trebuie** efectuată o hemoleucogramă completă **care să includă numărul de limfocite. Dacă numărul de limfocite este sub cel al valorilor normale, trebuie efectuată o evaluare completă a tuturor cauzelor posibile, înainte de începerea tratamentului cu Tecfidera.**

**După începerea tratamentului, la fiecare 3 luni trebuie efectuată** o hemoleucogramă **completă care să includă numărul de limfocite. Se va lua în considerare posibilitatea întreruperii tratamentului cu Tecfidera la pacienții cu un număr de limfocite <0,5 x $10^9$/l care persistă mai mult de 6 luni. Raportul beneficiu/risc al acestui tratamentul trebuie reanalizat după discuții cu pacientul, în contextul în care sunt disponibile și alte opțiuni terapeutice. Factorii clinici, evaluarea testelor de laborator și examenelor de imagistică pot fi incluse în această reevaluare. Dacă se continuă tratamentul în ciuda unui număr persistent al limfocitelor < 0,5x$10^9$/l, se recomandă urmărirea pacientului cu mai multă atenție (vezi și subsecțiunea referitoare la LMP).**

**Numărul de limfocite trebuie urmărit până la revenirea la valorile normale. După revenirea la valorile normale și în absența altor opțiuni alternative de tratament, deciziile privind reluarea sau renunțarea la Tecfidera după întreruperea tratamentului trebuie să aibă la bază argumente clinice.**

**Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)**

**Înainte de începerea tratamentului cu Tecfidera, o examinare de IRM de referință (realizată, de regulă, în ultimele 3 luni) trebuie să fie disponibilă. Necesitatea unei scanări ulterioare de IRM trebuie luată în considerare în conformitate cu recomandările naționale și locale. Imagistica prin RM poate fi considerată drept parte integrantă din urmărirea mai atentă a pacientilor pentru care riscul de apariție a LMP este considerat a fi crescut. În cazul unei suspiciuni clinice de LMP, trebuie realizată imediat o examinare de IRM în scopul stabilirii unui diagnostic.**

**Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**

**Cazurile de LMP au apărut la administrarea de Tecfidera și de alte medicamente care conțin fumarați, în cadrul prezenței unei limfopenii severe prelungite. LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (virusul JC), care poate fi letală sau**

poate cauza dizabilităţi grave. LMP poate apărea numai în prezenţa unei infecţii cu virusul JC. Dacă se efectuează testarea pentru detectarea virusului JC, trebuie avut în vedere faptul că nu a fost studiată influenţa limfopeniei asupra acurateţei testului pentru anticorpii anti-JCV la pacienţii trataţi cu Tecfidera. De asemenea, trebuie reţinut faptul că un rezultat negativ al testului pentru anticorpii anti-JCV (în prezenţa unei valori normale a numărului de limfocite) nu exclude posibilitatea unei infecţii ulterioare cu virusul JC.

Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresive sau imunomodulatoare

Nu a fost efectuat niciun studiu pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei tratamentului cu Tecfidera la trecerea pacienţilor de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu Tecfidera. Nu se cunoaşte contribuţia medicamentelor imunosupresive administrate anterior la dezvoltarea LMP la pacienţii trataţi cu Tecfidera. La trecerea pacienţilor de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu Tecfidera, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune al celuilalt medicament trebuie luate în considerare pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imunitar în acelaşi timp, cu scopul reducerii riscului de reactivare a SM.

Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme complete înainte de începerea administrării de Tecfidera şi periodic în timpul tratamentului (vezi detaliile prezentate mai sus referitoare la testele de laborator).

Tecfidera poate fi administrat, în general, imediat după întreruperea tratamentului cu interferon sau cu acetat de glatiramer.

Infecţii

În studiile de fază III placebo controlate, incidenţa infecţiilor (60% faţă de 58%) şi a infecţiilor grave (2% faţă de 2%) a fost similară la pacienţii trataţi cu Tecfidera, respectiv pacienţii care au primit placebo. Nu a fost observată o creştere a incidenţei infecţiilor grave la pacienţii cu un număr de limfocite <0,8 x $10^9$/l sau <0,5 x $10^9$/l. În cursul tratamentului cu Tecfidera, în cadrul studiilor clinice placebo controlate pentru SM, valoarea medie a numărului de limfocite a scăzut după un an cu aproximativ 30% faţă de valoarea iniţială, după care a rămas constantă (vezi pct. 4.8). Valoarea medie a numărului de limfocite a rămas în limite normale. Pacienţii cu un număr de limfocite < 0,5 x $10^9$/l au reprezentat < 1 % dintre pacienţii trataţi cu placebo şi 6 % dintre pacienţii trataţi cu Tecfidera. În studiile clinice (atât controlate cât şi necontrolate), 2 % dintre pacienţi au prezentat un număr de limfocite < 0,5 x $10^9$/l timp de cel puţin şase luni. La aceşti pacienţi cu tratamentul continuu, în majoritatea cazurilor, numărul de limfocite a rămas <0,5 x $10^9$/l.

Dacă terapia este continuată în prezenţa limfopeniei severe prelungite, riscul apariţiei unei infecţii oportuniste, inclusiv a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) nu poate fi exclus (vezi subsecţiunea despre LMP prezentată mai sus, pentru alte detalii).

Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Tecfidera, iar înainte de reluarea tratamentului trebuie să se facă o reevaluare a beneficiilor şi riscurilor. Pacienţii care primesc Tecfidera trebuie instruiţi să raporteze medicului simptomele de infecţie. Pacienţii cu infecţii grave nu trebuie să înceapă tratamentul cu Tecfidera decât după rezolvarea infecţiei/infecţiilor.

## 4.8 Reacții adverse

Tulburări hematologice

În studiile clinice placebo controlate, majoritatea pacienților (>98%) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. În urma tratamentului cu Tecfidera, valoarea medie a numărul de limfocite a scăzut în primul an, după care a rămas constantă. În medie, scăderea numărului de limfocite a fost de aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Un număr de limfocite <0,5x$10^9$/l a fost observat la <1% dintre pacienții care au primit placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu Tecfidera. Un număr de limfocite <0,2x$10^9$/l a fost observat la 1 pacient tratat cu Tecfidera și la niciunul dintre pacienții care au primit placebo. Incidența infecțiilor (58% față de 60%) și a infecțiilor grave (2% față de 2%) a fost similară la pacienții care au primit placebo, respectiv pacienții tratați cu Tecfidera. Nu a fost observată o incidență crescută a infecțiilor și a infecțiilor grave la pacienții cu un număr de limfocite <0,8x$10^9$/l sau <0,5x$10^9$/l. **LMP a apărut în cadrul prezentei unei limfopenii severe și prelungite (vezi pct. 4.4)**. A fost observată o creștere tranzitorie a valorii medii a numărului de eozinofile în primele 2 luni de tratament.