



In atentia furnizorilor de servicii medicale si farmaceutice

Prin prezenta va aducem la cunostinta adresa CNAS P11700/28.12.2015 inregistrata la CAS Galati cu nr.2348/29.12.2015 cu privire la medicamentul **TECFIDERA** (fumarat de dimetil) masuri de reducere a riscului de aparitie a LMP –reguli referitoare la extinderea monitorizarii si intreruprea tratamentului.

Noiembrie 2015

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

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Biogen Idec dorește să vă aducă la cunoștință noile măsuri de reducere la minimum a riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată tratamentului cu Tecfidera:

Rezumat

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

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

- După începerea tratamentului cu Tecfidera:
 - monitorizați hemoleucograma completă, inclusiv limfocitele, la intervale de trei luni;
 - din cauza riscului posibil crescut de apariție a LMP, luați în considerare întreruperea tratamentului cu Tecfidera pentru pacienții la care numărul de limfocite este mai mic de $0,5 \times 10^9/l$ și care persistă mai mult de 6 luni (adică limfopenie severă prelungită);
 - dacă tratamentul este oprit din cauza limfopeniei, monitorizați pacienții până când valoarea limfocitelor revine la normal.

- Alte observații:

Rețineți că LMP poate apărea doar în prezența infecției cu virusul John-Cunningham (virusul JC). Dacă se efectuează testarea pentru detectarea virusului JC, trebuie avut în vedere faptul că nu a fost studiată influența

limfopeniei asupra acurateții 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 urmării 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 scădere 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 asocieră 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 $\leq 0,5 \times 10^9/l$ cu o scădere maximă de $0,3 \times 10^9/l$, respectiv $< 0,5 \times 10^9/l$). Niciunul dintre cei trei pacienți nu fuseseră tratați anterior cu medicamente asociate cu riscul de apariție a LMP. Toți pacienții au fost seropozitivi la anticorpii anti-JCV în momentul diagnosticării cu LMP.

*(confirmate până la data de 30 octombrie 2015)

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Tecfidera (fumarat de dimetil), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente", disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportarea o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilanță

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

011478 București, România

fax: +4 021 316 34 97

tel: + 4 0757 117 259

e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, 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 Deținătorului de autorizație de punere pe piață

Datele de contact pentru obținerea de informații suplimentare se găsesc în informațiile despre medicament (RCP și prospect) la adresa <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

ANEXA I**Informații 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.

Pacienții tratați 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ care persistă mai mult de 6 luni. Raportul beneficiu/risc al acestui tratament 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 $< 0,5 \times 10^9/l$, 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 scenerii 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 pacienților 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 contin fumarat. În cadrul prezentei unei limfopenii severe prelungite, LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (virusul JC), care poate fi letală sau

noate cauza dizabilități grave. LMP poate apărea numai în prezenta unei infecții cu virusul JC. Dacă se efectuează testarea pentru detectarea virusului JC, trebuie avut în vedere faptul că nu a fost studiată influența limfoniei asupra acuratetei 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 prezenta unei valori normale a numărului de limfocite) nu exclude posibilitatea unei infecții ulterioare cu virusul JC.

Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresive sau imunomodulatoare

Nu a fost efectuat niciun studiu pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului cu Tecfidera la trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu Tecfidera. Nu se cunoaște contribuția medicamentelor imunosupresive administrate anterior la dezvoltarea LMP la pacienții tratați cu Tecfidera. La trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu Tecfidera, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune și celuilalt medicament trebuie luate în considerare pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imunitar în același timp, cu scopul reducerii riscului de reactivare a SM.

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

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

Infecții

În studiile de fază III placebo controlate, incidența infecțiilor (60% față de 58%) și a infecțiilor grave (2% față de 2%) a fost similară la pacienții tratați cu Tecfidera, respectiv pacienții care au primit placebo. Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave la pacienții cu un număr de limfocite $< 0,8 \times 10^9/l$ sau $< 0,5 \times 10^9/l$. 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% față de valoarea inițială, după care a rămas constantă (vezi pct. 4.8). Valoarea medie a numărului de limfocite a rămas în limite normale. Pacienții cu un număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$ au reprezentat $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu placebo și 6% dintre pacienții tratați cu Tecfidera. În studiile clinice (atât controlate cât și necontrolate), 2% dintre pacienți au prezentat un număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$ timp de cel puțin șase luni. La acești pacienți cu tratamentul continuu, în majoritatea cazurilor, numărul de limfocite a rămas $< 0,5 \times 10^9/l$.

Dacă terapia este continuată în prezenta limfoniei severe prelungite, riscul apariției unei infecții oportuniste, inclusiv a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) nu poate fi exclus (vezi subsecțiunea despre LMP prezentată mai sus, pentru alte detalii).

Dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Tecfidera, iar înainte de reluarea tratamentului trebuie să se facă o reevaluare a beneficiilor și riscurilor. Pacienții care primesc Tecfidera trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție. Pacienții cu infecții grave nu trebuie să înceapă tratamentul cu Tecfidera decât după rezolvarea infecției/infecțiilor.

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 numărului 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 $<0,5 \times 10^9/l$ a fost observat la <1% dintre pacienții care au primit placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu Tecfidera. Un număr de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$ 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 $<0,8 \times 10^9/l$ sau $<0,5 \times 10^9/l$. **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.