

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

5. listopadu 2020

### **TECFIDERA® (dimethyl-fumarát): Aktualizovaná doporučení vzhledem k výskytu případů progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) při mírné lymfopenii v souvislosti s léčbou.**

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost Biogen Netherlands B.V. ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou (EMA) si Vám tímto dovoluje sdělit důležité aktualizované informace pro minimalizaci rizika rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera.

#### **Shrnutí**

- **U pacientů léčených přípravkem Tecfidera byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) v souvislosti s léčbou při mírné lymfopenii (počet lymfocytů  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  a pod dolní hranicí normálních hodnot). Předtím byla PML potvrzena pouze v souvislosti s léčbou při středně závažné až závažné lymfopenii.**
- **Přípravek Tecfidera je kontraindikován u pacientů s podezřením na PML nebo s potvrzenou PML.**
- **Léčba přípravkem Tecfidera se nemá zahajovat u pacientů se závažnou lymfopenií (počet lymfocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).**
- **Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je třeba před zahájením léčby přípravkem Tecfidera důkladně přezkoumat možné příčiny.**
- **Léčbu přípravkem Tecfidera je třeba ukončit u pacientů se závažnou lymfopenií (počet lymfocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), jež přetrvává více než 6 měsíců.**
- **Dojde-li u pacienta k rozvoji PML, musí být podávání přípravku Tecfidera trvale ukončeno.**
- **Poučte pacienty, aby o své léčbě a příznacích naznačujících PML informovali svého partnera/partnerku či ošetřující osoby, neboť ti si mohou všimnout příznaků, jichž si pacient nebude vědom.**

#### **Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení**

Přípravek Tecfidera je registrován v Evropské unii a je indikován k léčbě dospělých s relabující-remitující roztroušenou sklerózou. Přípravek Tecfidera může způsobit lymfopenii: v klinických hodnoceních došlo během léčby ke snížení počtu lymfocytů oproti výchozí hodnotě přibližně o 30 %.

PML je závažná oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být smrtelná nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení. Mezi rizikové faktory rozvoje PML v přítomnosti JCV patří pozměněný nebo oslabený imunitní systém.

U více než 475 000 pacientů léčených přípravkem Tecfidera bylo potvrzeno 11 případů PML. Jedinou shodou u všech 11 potvrzených případů je snížení absolutního počtu lymfocytů (ALC), což je z biologického hlediska možným rizikovým faktorem PML. Tři z těchto případů se vyskytly v souvislosti s léčbou při mírné lymfopenii, zatímco v osmi zbývajících případech při středně závažné až závažné lymfopenii.

Dle platných doporučení, u všech pacientů je třeba před zahájením léčby a potom každé 3 měsíce stanovovat absolutní počet lymfocytů (ALC).

U pacientů s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot, jak je definováno platným referenčním rozmezím, se nyní doporučuje dbát zvýšené ostražitosti a je třeba zvážit další faktory, které mohou potenciálně přispívat ke zvýšenému riziku PML u pacientů s lymfopenií. Mezi tyto faktory patří:

- Trvání léčby přípravkem Tecfidera. Případy PML se vyskytly přibližně po 1 až 5 letech léčby, ačkoli přesný vztah s délkou trvání léčby není znám.
- Výrazný pokles počtu CD4+ a zvláště CD8+ T-lymfocytů.
- Předchozí imunosupresivní nebo imunomodulační léčba.

U pacientů se setrvalým středně závažným poklesem absolutního počtu lymfocytů v rozmezí  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $< 0,8 \times 10^9/l$  trvajícím déle než 6 měsíců je třeba znovu posoudit poměr přínosů a rizik léčby přípravkem Tecfidera.

Kromě toho:

- Je třeba, aby lékař u pacienta vyšetřil příznaky naznačující neurologickou dysfunkci a v případě jejich výskytu posoudil, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo mohou naznačovat přítomnost PML.
- Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML je nutné přerušit podávání přípravku Tecfidera a provést příslušná diagnostická vyšetření, včetně stanovení JCV DNA v mozkomíšním moku (CSF) metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR).
- **Je důležité upozornit na to, že případy PML, které se u pacientů vyskytnou po nedávném vysazení natalizumabu, nemusí být provázeny lymfopenií.**

Souhrn informací (SPC) o přípravku Tecfidera prochází revizí. Výše uvedené informace a doporučení budou uvedeny v aktualizované verzi SPC.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby v souladu s národními požadavky hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky spojené s užíváním léčivého přípravku Tecfidera prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, e-mail: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

#### **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

S případnými dalšími dotazy se prosím obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Hlášení nežádoucích účinků: tel. +420 255 706 217, e-mail: [cz-safety@biogen.com](mailto:cz-safety@biogen.com)

Medicínské oddělení: tel. +420 733 148 389 (MUDr. Zuzana Beňová), e-mail: [medical-cz@biogen.com](mailto:medical-cz@biogen.com)

Další informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.



Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Ing. Petr Abrman, Ph.D.

Sr. Manager, Regulatory Affairs & Quality