

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

25. listopadu 2015

DIMETHYL FUMARÁT, TECFIDERA: Nová opatření pro minimalizaci rizika PML – zvýšené monitorování a pravidla ukončení léčby

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost Biogen Idec Limited ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou (EMA) Vás tímto informuje o důležitých nových opatřeních pro minimalizaci rizika rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) v souvislosti s přípravkem Tecfidera.

Shrnutí

Doporučujeme, aby byla přijata následující opatření na snížení rizika PML:

- Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera:
 - Proveďte vyšetření celkového krevního obrazu (včetně lymfocytů).
 - Je třeba mít k dispozici výchozí, referenční MRI (obvykle ne starší než 3 měsíce).
 - Poučte pacienty o možném riziku rozvoje PML, možných klinických příznacích, kterých si mají všimnout, a jak se mají zachovat v případě výskytu těchto příznaků.
- Po zahájení léčby přípravkem Tecfidera:
 - Každé 3 měsíce provádějte vyšetření celkového krevního obrazu včetně lymfocytů.
 - Z důvodu možného zvýšeného rizika rozvoje PML zvažte přerušování léčby přípravkem Tecfidera u pacientů, kteří mají méně než $0,5 \times 10^9$ lymfocytů/l po dobu delší než 6 měsíců (tj. závažná dlouhotrvající lymfopenie).
 - Jestliže je léčba přerušena z důvodu lymfopenie, sledujte pacienty do doby, než se počet lymfocytů vrátí na normální hodnoty.
- Doplnující informace:

PML se může vyskytnout pouze v případě infekce virem Johna Cunninghama (JCV). Jestliže je proveden test na přítomnost JCV, je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost testů na protilátky proti JCV ještě nebyl u pacientů léčených přípravkem Tecfidera zkoumán. Je třeba též přihlídnout ke skutečnosti, že negativní test na protilátky proti JCV (při normálním počtu lymfocytů) nevyklučuje možnost následné infekce JCV.
- U pacientů se závažnou dlouhotrvající lymfopenií, u nichž bude léčba pokračovat, se v souvislosti s PML doporučuje zvýšený dohled:
 - Znovu poučte pacienty a jejich ošetřovatele o riziku PML v přítomnosti rizikových faktorů a připomeňte jim časně klinické příznaky, kterých si musí všimnout.
 - U pacientů sledujte projevy a příznaky nebo nástup nové neurologické dysfunkce (např. motorická porucha, kognitivní nebo psychiatrické příznaky). Vezměte v úvahu, že PML se může projevovat obdobně jako roztroušená skleróza, protože se v obou případech jedná o demyelinizační onemocnění.
 - V souladu s národními a místními doporučeními zvažte, zda je potřeba zařadit další MRI vyšetření jako součást programu zvýšené vigilance v souvislosti s PML.
- Jestliže u pacienta existuje podezření na PML, okamžitě přerušete léčbu přípravkem Tecfidera a proveďte příslušná vyšetření.

Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení

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

PML je vzácná, ale závažná oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být smrtelná nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení. PML je pravděpodobně způsobena kombinací několika faktorů. Mezi rizikové faktory rozvoje PML v přítomnosti JCV patří pozměněný nebo oslabený imunitní systém a mohou sem patřit i genetické rizikové faktory nebo rizikové faktory prostředí.

V říjnu 2014 byl nahlášený případ úmrtí v důsledku PML u pacienta zařazeného do dlouhodobé pokračovací studie, který byl léčen dimethylfumarátem po dobu 4,5 roku. U pacienta se v průběhu léčby přípravkem Tecfidera objevila závažná dlouhotrvající lymfopenie (>3,5 roku). Tento potvrzený případ PML byl prvním zaznamenaným případem PML v souvislosti s přípravkem Tecfidera. V roce 2015 byly zatím nahlášeny dva další potvrzené případy PML po uvedení přípravku Tecfidera na trh, a to v USA a v Německu*. Jednalo se o pacienty mužského pohlaví (ve věku 64 a 59 let), kteří užívali přípravek Tecfidera v prvním případě 2 roky a ve druhém případě přibližně 1,5 roku. PML byla diagnostikována méně než 1,5 roku resp. přibližně 1 rok od nástupu závažné dlouhotrvající lymfopenie (v prvním případě počet lymfocytů $\leq 0,5 \times 10^9/l$ s nejnižší hodnotou $0,3 \times 10^9/l$ a ve druhém případě počet lymfocytů převážně $< 0,5 \times 10^9/l$). Ani jednomu z těchto tří pacientů nebyl předtím podáván žádný přípravek, u kterého by byla známa spojitost s rizikem rozvoje PML. Všichni pacienti byli v době diagnózy PML séropozitivní na protilátky proti JCV.

* (potvrzeno k 30. říjnu 2015)

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, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

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

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Nežádoucí účinky: Tel. +420 241 400 761, email: PV-Biogen-CZ@neoxcro.com

Medicínské oddělení: Tel. +420 724 947 154 (MUDr. Kateřina Pírkrylová), email: medical-cz@biogen.com

Kontaktní údaje na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci a další informace o výše uvedeném léčivém přípravku jsou rovněž uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci, které jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.



.....
Biogen (Czech Republic) s.r.o.

MUDr. Kateřina Pírkrylová
Medical Liaison Manager



.....
Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Ing. Petr Abrman, Ph.D.
Manager, Quality & Governance

PŘÍLOHA I

Revidované znění (změny jsou vyznačené tučným písmem a jsou podtržené)

Ze Souhrnu údajů o přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Tecfidera zjištěny změny hodnot laboratorních vyšetření ledvin a jater (viz bod 4.8). Klinický význam těchto změn není znám. Doporučuje se provést kontrolu funkce ledvin (kreatinin, močovinový dusík v krvi a urinalýza) a funkce jater (ALT a AST) před zahájením léčby, po třech a šesti měsících léčby, poté každých 6 - 12 měsíců a dle klinické indikace.

U pacientů léčených přípravkem Tecfidera může dojít k rozvoji závažné dlouhotrvající lymfopenie (viz bod 4.8). Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet bílých krvinek, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat obezřetně. Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera se **musí** provést vyšetření **aktuálního celkového krevního obrazu včetně lymfocytů**. **Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby přípravkem Tecfidera třeba důkladně zvážit možné příčiny.**

Po zahájení terapie musí být každé 3 měsíce provedeno vyšetření celkového krevního obrazu včetně lymfocytů. U pacientů, kteří mají méně než $<0,5 \times 10^9$ lymfocytů/l po dobu delší než 6 měsíců, zvažte přerušení léčby přípravkem Tecfidera. S pacienty je třeba v kontextu ostatních dostupných terapeutických možností prodiskutovat poměr přínosů a rizik spojených s léčbou. V rámci tohoto přehodnocení léčby je možné zvážit i klinické faktory a výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření. U pacientů, u nichž bude léčba pokračovat i přes přetrvávající počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$, je třeba zvýšené ostražitosti (viz také sekce o PML).

Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty. Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu přípravkem Tecfidera či nikoli.

Vyšetření pomocí MR

Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera je třeba mít k dispozici výchozí, referenční MRI (obvykle ne starší než 3 měsíce). V souladu s národními a místními doporučeními je třeba zvážit, zda by nebylo vhodné zařadit další MRI vyšetření. U pacientů s vyšším rizikem PML lze zařazení MRI vyšetření zvážit jako součást vigilančního programu. V případě klinického podezření na PML je pro diagnostické potřeby třeba okamžitě provést MRI.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Případy PML se u pacientů léčených přípravkem Tecfidera a jinými přípravky obsahujícími fumaráty objevily v kontextu závažné a dlouhotrvající lymfopenie. PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být smrtelná nebo vést k vážnému postižení. PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Jestliže je proveden test na přítomnost JCV, je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost testů na protilátky proti JCV ještě nebyl u pacientů léčených přípravkem Tecfidera zkoumán. Je třeba též přihlídnout ke skutečnosti, že negativní test na protilátky proti JCV (při normálním počtu lymfocytů) nevylučuje možnost následné infekce JCV.

Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost přípravku Tecfidera u pacientů přecházejících z jiných nemoc modifikujících terapií na přípravek Tecfidera. Dopad předchozí imunosupresivní terapie na rozvoj PML u pacientů léčených přípravkem Tecfidera není znám. Při přechodu pacientů z jiné nemoc modifikující terapie na přípravek Tecfidera musí být brán v potaz poločas a mechanismus účinku jiné terapie, aby se předešlo aditivnímu účinku na imunitní systém a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS.

Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera a pravidelně během léčby je doporučeno provádět celkový krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Léčba přípravkem Tecfidera může být zahájena ihned po vysazení interferonu nebo glatiramer-acetátu.

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze III byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených přípravkem Tecfidera podobný jako v placebové skupině. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů s počtem lymfocytů $<0,8 \times 10^9/l$ nebo $<0,5 \times 10^9/l$. Během léčby přípravkem Tecfidera klesl v placebem kontrolovaných RS studiích průměrný počet lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě a pak se ustálil (viz bod 4.8). Průměrný počet lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. **Počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$ byl pozorován u <1 % pacientů léčených placebem a 6 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. V klinických studiích (kontrolovaných i nekontrolovaných) měla 2 % pacientů počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$ po dobu alespoň šesti měsíců. S pokračující terapií zůstal u většiny těchto pacientů počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$.**

Pokud terapie pokračuje při závažné, dlouhotrvající lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (další podrobnosti naleznete výše v bodě PML).

Pokud u pacienta dojde k výskytu závažné infekce, měl by lékař zvážit přerušení léčby přípravkem Tecfidera a před obnovením léčby opětovně zvážit možné přínosy i rizika. Pacienti léčení přípravkem Tecfidera by měli být poučeni, že symptomy infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnou infekcí by nemělo dojít k obnovení léčby přípravkem Tecfidera, dokud se infekce nevyléčí.

4.8 Nežádoucí účinky

Hematologické vyšetření

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů (>98 %) před zahájením léčby normální hodnoty lymfocytů. Při léčbě přípravkem Tecfidera klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$ byly prokázány u <1 % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. U jednoho pacienta léčeného přípravkem Tecfidera byl počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, kdežto u placebových pacientů se tato hodnota neobjevila.

Výskyt infekcí (58 % vs. 60 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) byl obdobný u pacientů s placebem i pacientů léčených přípravkem Tecfidera. U pacientů s hodnotami lymfocytů $<0,8 \times 10^9/l$ nebo $<0,5 \times 10^9/l$ nebyl pozorován zvýšený výskyt infekcí ani závažných infekcí. **PML se objevila v kontextu závažné, dlouhotrvající lymfopenie (viz bod 4.4).** Během prvních 2 měsíců léčby se objevilo přechodné zvýšení průměrného počtu eozinofilů.