

## TECFIDERA (φουμαρικός διμεθυλεστέρας) – Συστάσεις PRAC

### **Επικαιροποιημένες συστάσεις για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου PML με το Tecfidera**

Σχετικές συστάσεις ισχύουν και για άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν παράγωγα του φουμαρικού

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) εξέδωσε νέες συμβουλές για ιατρούς και ασθενείς, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο Tecfidera (φουμαρικό διμεθυλεστέρας) για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η PML είναι μια σπάνια λοίμωξη του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JC). Αυτός ο ιός είναι πολύ κοινός στο γενικό πληθυσμό και είναι κανονικά αβλαβής. Ωστόσο, σε άτομα των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξασθενημένο μπορεί να οδηγήσει σε PML, με συμπτώματα που μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνα μιας κρίσης σκλήρυνσης κατά πλάκας, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

Μέχρι στιγμής, 3 περιπτώσεις PML έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι συνδέονται με τον κίνδυνο για PML. Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ενός τύπου λευκών κυττάρων) για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Είναι γνωστό ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν Tecfidera εμφανίζει πολύ χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων. Ο EMA ξεκίνησε την ανασκόπηση αυτού του κινδύνου τον Νοέμβριο του 2014, μετά την αναφορά του πρώτου κρούσματος PML.

Ο EMA πλέον συνιστά την πραγματοποίηση μίας γενικής εξέτασης αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, και κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, μια αρχική μαγνητική τομογραφία (MRI) πρέπει να είναι διαθέσιμη (συνήθως εντός 3 μηνών), ως σημείο αναφοράς. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων πέσουν πολύ χαμηλά για περισσότερο από 6 μήνες, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει τη διακοπή Tecfidera. Αν συνεχιστεί η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε κατωτέρω υπό τον τίτλο «Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας»).

Ο EMA εξέτασε επίσης τις περιπτώσεις PML που συνέβησαν με δύο άλλα φάρμακα που περιέχουν φουμαρικό, το Fumaderm και το Psorinovo, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης. Σχετικές συστάσεις έχουν εκδοθεί.

## Πληροφορίες για ασθενείς

### Tecfidera

- Το Tecfidera, φάρμακο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που πολεμούν τις λοιμώξεις. Αν αυτό συμβεί σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό JC, οι ασθενείς μπορεί να είναι λιγότερο σε θέση να καταπολεμήσουν τον ιό και θα μπορούσαν να αναπτύξουν μια σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου, γνωστή ως προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ένας πολύ μικρός αριθμός περιπτώσεων PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera, και οι οποίοι είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων για περισσότερο από 6 μήνες.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος σε τακτική βάση για να ελέγξει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων σας μείνουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα για περισσότερο από 6 μήνες, ο γιατρός σας θα σας μιλήσει για το αν το Tecfidera εξακολουθεί να είναι η καλύτερη επιλογή για σας, και μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας.

### Fumaderm

- Μερικοί ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με το Fumaderm για την ψωρίαση, του οποίου οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, μπορεί επίσης να παρουσιάζουν επίμονα χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, και έτσι μπορεί επίσης να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για PML, εφόσον έχουν μολυνθεί με τον ιό JC. Ως εκ τούτου, σχετικές συστάσεις για την παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων εκδίδονται για το φάρμακο αυτό. Το Fumaderm διατίθεται μόνο στη Γερμανία.
- Αν έχετε οποιοσδήποτε απορίες ή ανησυχίες, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

### Tecfidera

Η λεμφοπενία είναι μια γνωστή και συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια με το Tecfidera. Τρεις περιπτώσεις με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχουν εμφανιστεί μέχρι στιγμής με Tecfidera σε παρατεταμένη (περισσότερο από 6 μήνες) σοβαρή λεμφοπενία. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JC), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή ακόμα και να αποβεί μοιραία.

Ο EMA, αφού εξέτασε τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο της PML, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αυτού με το Tecfidera, συνιστά:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να γίνεται μία γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λεμφοκυττάρων και μια μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να είναι διαθέσιμη (συνήθως μέσα σε 3 μήνες) ως σημείο αναφοράς. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πλήρης αιματολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων πρέπει να γίνεται κάθε 3 μήνες.

- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera ο αριθμός των λεμφοκυττάρων πέσει κάτω από  $0.5 \times 10^9 / L$  για περισσότερο από 6 μήνες, η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με Tecfidera θα πρέπει να επανεξεταστεί στο πλαίσιο και άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες και η αξιολόγηση των εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν ως μέρος αυτής της επανεξέτασης της θεραπείας. Αν η θεραπεία με Tecfidera διακοπεί, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέχρι την ανάρρωση.

- Η PML μπορεί να συμβεί μόνο με την παρουσία του ιού JC . Αν γίνει ένα τεστ αντισωμάτων κατά του ιού JC, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια αυτών των ελέγχων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι ιατροί πρέπει επίσης να σημειώσουν ότι ένα αρνητικό τεστ αντισωμάτων (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει τη δυνατότητα μεταγενέστερης λοίμωξης από τον ιό JC.

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, η ανάγκη για περαιτέρω μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εκτελείται αμέσως για διαγνωστικούς σκοπούς.

- Εάν η θεραπεία συνεχιστεί σε ασθενείς με σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα νέας νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. κινητική δυσλειτουργία, γνωστικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα).

- Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να διενεργούνται περαιτέρω αξιολογήσεις.

- Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Tecfidera κατά τη μετάβαση των ασθενών από άλλες θεραπείες σε Tecfidera. Η συμβολή της προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για την ανάπτυξη της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera είναι άγνωστη. Κατά τη μετάβαση των ασθενών από άλλη θεραπεία σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης του προηγούμενου μέσου θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, προκειμένου να αποφεύγεται μία αθροιστική επίδραση και ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου.

Οι πληροφορίες του προϊόντος Tecfidera θα επικαιροποιηθούν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

### Fumaderm

Ο EMA επανεξέτασε επίσης τις περιπτώσεις PML που συνέβησαν με δύο άλλα φάρμακα που περιέχουν φουμαρικό, τα Fumaderm και Psorinovo, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης. Περιπτώσεις PML σημειώθηκαν επίσης σε ασθενείς με παρατεταμένη λεμφοπενία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυτά τα φάρμακα, και οι ακόλουθες συστάσεις έχουν εκδοθεί για το Fumaderm:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται μία γενική εξέταση αίματος και με την παρουσία τιμών εκτός του φυσιολογικού εύρους, δεν θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο αριθμός των κυττάρων του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 4 εβδομάδες . Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων πέσει κάτω από  $0.7 \times 10^9 / L$ , η δόση θα πρέπει να μειωθεί στο μισό. Εάν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά από 4 εβδομάδες ο αριθμός των λεμφοκυττάρων παραμένει κάτω από την τιμή αυτή, τότε η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί και ο αριθμός λεμφοκυττάρων είναι κάτω από  $0.7 \times 10^9 / L$ , ο κίνδυνος για PML δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων πέσει κάτω από  $0.5 \times 10^9 / L$ , η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

### **Περισσότερα σχετικά με το φάρμακο**

Το Tecfidera είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με σκλήρυνση κατά πλάκας, μια ασθένεια στην οποία η φλεγμονή καταστρέφει το προστατευτικό περίβλημα γύρω από τα νεύρα. Το Tecfidera χρησιμοποιείται ειδικά σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, όπου ο ασθενής έχει εξάρσεις των συμπτωμάτων (υποτροπές) που ακολουθούνται από περιόδους ανάκαμψης (υφέσεις). Το Tecfidera περιέχει τη δραστική ουσία φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Tecfidera μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Το Fumaderm είναι ένα φάρμακο εγκεκριμένο με εθνική διαδικασία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης και περιέχει τη δραστική ουσία φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Κυκλοφορεί μόνο στη Γερμανία. Ένα άλλο φάρμακο κατά της ψωρίασης, τοPsoriponov, είναι διαθέσιμο ως ένα σύνθετο παρασκεύασμα φουμαρικού στη Γερμανία.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Αυτή η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) του EMA, στο πλαίσιο της διαδικασίας που ονομάζεται «τροποποίηση τύπου II». Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησής της, η CHMP ζήτησε τη συμβουλή ομάδας εμπειρογνομόνων στη νευρολογία, ιολογία και ανοσολογία, και εκπροσώπων των ασθενών.

Η άποψη της CHMP διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή για μια νομικά δεσμευτική απόφαση που θα ισχύει σε όλη την ΕΕ.