

**Data: 20 de novembro de 2015**

**Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre Tecfidera® (fumarato de dimetilo): novas medidas para minimização do risco de LMP – monitorização adicional e critérios para interromper o tratamento**

Caro(a) Profissional de Saúde,

Conforme acordado com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o INFAMED I.P., a Biogen gostaria de o/a informar sobre as novas medidas adotadas para minimização do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associado ao uso de Tecfidera.

**Resumo**

Recomendamos que sejam adotadas as seguintes medidas para reduzir o risco de LMP:

- Antes de iniciar o tratamento com Tecfidera:
  - deve ser realizado um hemograma completo (incluindo contagem de linfócitos)
  - deve ser realizada uma ressonância magnética (de preferência com menos de 3 meses)
  - aconselhe os doentes sobre o risco de LMP, os possíveis sintomas clínicos a que devem estar atentos e as medidas a tomar no caso de surgirem alguns desses sintomas
- Após iniciar o tratamento com Tecfidera
  - devem ser realizados hemogramas completos incluindo linfócitos, a cada 3 meses
  - por estar associado a um possível aumento do risco de LMP, considere a interrupção de Tecfidera em doentes com contagens de linfócitos inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$ , que persistem por períodos superiores a 6 meses (ou seja, linfopenia grave e prolongada)
  - se o tratamento for descontinuado devido a linfopenia, monitorize os doentes até que os níveis de linfócitos voltem ao normal
- Outras considerações:

A LMP só pode ocorrer na presença de uma infeção pelo vírus John-Cunningham (vírus JC). Caso seja realizado um teste de determinação de anticorpos anti-vírus JC, deve ser considerado que a influência de linfopenia na precisão desses testes não foi previamente estudada em doentes tratados com Tecfidera. Um resultado negativo do teste (na presença de contagens normais de linfócitos) não exclui a possibilidade de uma infeção futura pelo vírus JC.
- Se o tratamento for continuado em doentes com linfopenia grave e prolongada, deve ser feita uma monitorização adicional para deteção de LMP:
  - reaconselhe os doentes e seus cuidadores sobre o risco de LMP na presença de fatores de risco e lembre-os dos sintomas clínicos iniciais a que devem estar atentos
  - monitorize os doentes para deteção de sinais e sintomas ou aparecimento de novas disfunções neurológicas (por exemplo, disfunção motora, cognitiva ou sintomas psiquiátricos). Tenha em consideração que a LMP pode apresentar sintomas semelhantes aos da esclerose múltipla porque ambas são doenças desmielinizantes



- considere a necessidade de realizar ressonâncias magnéticas adicionais como reforço na vigilância destes doentes, tendo em consideração as recomendações nacionais.
- Em caso de suspeita de LMP, o tratamento deve ser suspenso de imediato e devem ser consideradas novas avaliações

**Informações adicionais**

Tecfidera é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla do tipo surto-remissão. Tecfidera pode causar linfopenia: em ensaios clínicos, as contagens linfocitárias decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial durante o tratamento.

A LMP é uma infeção oportunista rara mas grave causada pelo vírus John-Cunningham (vírus JC), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Os fatores de risco para o desenvolvimento de LMP na presença do vírus JC incluem um sistema imunitário alterado ou enfraquecido, podendo ainda incluir fatores de risco genéticos ou ambientais.

Em outubro de 2014, foi notificado um caso fatal de LMP num doente a participar num estudo de extensão a longo prazo, que foi tratado com fumarato de dimetilo durante 4,5 anos. Durante o tratamento com Tecfidera o doente teve uma linfopenia grave e prolongada (> 3,5 anos). Este foi o primeiro caso notificado de LMP associado ao medicamento. Até à data, foram notificados mais dois casos confirmados\*, ambos em doentes masculinos (com 64 e 59 anos, respetivamente) a tomarem Tecfidera há aproximadamente 2 e 1,5 anos, respetivamente. O diagnóstico foi feito aproximadamente 1 ano após o início de linfopenia prolongada grave (contagens de linfócitos  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  com um nadir de  $0,3 \times 10^9/L$  e essencialmente  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Nenhum dos três doentes tinha feito anteriormente medicação associada a risco de LMP. Todos os doentes eram seropositivos para o anticorpo anti-JC no momento do diagnóstico de LMP.

\*(confirmados a 30 de Outubro de 2015)

**Notificação de suspeitas de reações adversas**

Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas associadas ao uso de Tecfidera ao INFARMED, I.P. através dos seguintes contactos:

Portal RAM disponível em <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa

Tel: 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

**Contacto do Titular de AIM**

Caso tenha alguma questão ou necessite de informação adicional relativamente à utilização de Tecfidera por favor consulte o RCM e FI do medicamento, disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) (INFOMED), ou contacte a Biogen para +351 21 318 84 50 ou para [safetyportugal@biogen.com](mailto:safetyportugal@biogen.com).

Com os melhores cumprimentos,



Marta Valente  
Associate Medical Director, Biogen Portugal

NP. 2

## ANEXO I

### Alterações ao RCM (alterações sublinhadas a negrito)

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Observaram-se alterações nos testes laboratoriais renais e hepáticos em doentes tratados com Tecfidera em ensaios clínicos (ver secção 4.8). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. Recomenda-se a avaliação da função renal (ex: creatinina, ureia sanguínea, análise de urina) e da função hepática (por exemplo, ALT e AST) antes do início do tratamento, após 3 e 6 meses de tratamento, em intervalos de 6 a 12 meses daí em diante e conforme indicado clinicamente.

Os doentes tratados com Tecfidera podem desenvolver uma linfopenia grave e prolongada (ver secção 4.8). Tecfidera não foi estudado em doentes com uma contagem baixa de linfócitos pré-existente, pelo que é necessária precaução no tratamento destes doentes. Antes de iniciar tratamento com Tecfidera, tem de estar disponível um hemograma completo e atual, incluindo contagem de linfócitos. Se a contagem linfocitária for inferior ao intervalo normal, deve realizar-se uma avaliação rigorosa das causas possíveis antes de iniciar o tratamento com Tecfidera.

Após o início da terapêutica, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem de linfócitos, a cada 3 meses. Considere a suspensão de Tecfidera em doentes com contagens linfocitárias  $<0,5 \times 10^9/L$  que persistem por períodos superiores a 6 meses. A relação benefício/risco da terapêutica deve ser reavaliada em conjunto com o doente no contexto de outras opções terapêuticas disponíveis. A análise de fatores clínicos, exames laboratoriais e imagiológicos pode ser incluída como parte desta reavaliação. Se o tratamento for mantido apesar de uma contagem linfocitária persistente  $<0,5 \times 10^9/L$ , recomenda-se uma maior vigilância (ver também a subsecção em LMP).

As contagens linfocitárias devem ser monitorizadas até à recuperação. Após a recuperação e na ausência de alternativas terapêuticas, as decisões sobre se deve ou não recomeçar Tecfidera após a suspensão do tratamento devem ser baseadas de acordo com a avaliação clínica.

#### Imagem de RM

Antes de iniciar o tratamento com Tecfidera, deve estar disponível uma RM inicial (geralmente com menos de 3 meses) como referência. A necessidade de RM adicionais deve ser considerada de acordo com as recomendações nacionais. A RM pode ser considerada como um reforço na vigilância dos doentes considerados com risco acrescido de LMP. Em caso de suspeita clínica de LMP, deve ser feita imediatamente uma RM para diagnóstico.

#### Leucoencefalopatia multifocal progressive (LMP)

R.<sup>3</sup>



Ocorreram casos de LMP com Tecfidera e outros medicamentos contendo fumarato no contexto de linfopenia prolongada e grave. A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (vírus JC), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. A LMP apenas pode ocorrer na presença de uma infecção por vírus JC. Caso sejam realizadas análises ao anticorpo anti-JC, deve ser considerado que a influência de linfopenia na precisão desses testes não foi previamente estudada em doentes tratados com Tecfidera. Um resultado negativo do teste (na presença de contagens linfocitárias normais) não exclui a possibilidade de infecção futura pelo vírus JC.

#### Tratamento prévio com imunossupressores ou imunomoduladores

Não foram realizados estudos clínicos que avaliassem a eficácia e segurança de Tecfidera quando os doentes mudam de outras terapêuticas modificadoras da doença para Tecfidera. A contribuição de anterior terapia imunossupressora para o desenvolvimento de LMP em doentes tratados com Tecfidera é desconhecida. Ao mudar os doentes de outra terapêutica modificadora da doença para Tecfidera, o tempo de semi-vida e modo de ação da terapêutica anterior deverá ser considerada para evitar um efeito imunológico aditivo ao mesmo tempo que se procura reduzir o risco de reativação de esclerose múltipla.

É recomendada a realização de um hemograma completo antes de iniciar Tecfidera e em intervalos regulares durante o tratamento (ver Análises sanguíneas /laboratoriais acima).

Em geral, Tecfidera pode ser iniciado imediatamente após a suspensão de interferão ou acetato de glatirâmero.

#### Infeções

Em estudos de fase III controlados por placebo, a incidência de infeções (60% vs. 58%) e de infeções graves (2% vs. 2%) foi similar em doentes tratados com Tecfidera ou placebo, respetivamente. Não se observou aumento de incidência de infeções graves em doentes com contagens linfocitárias  $<0,8 \times 10^9/L$  ou  $<0,5 \times 10^9/L$ . Durante o tratamento com Tecfidera nos ensaios clínicos de esclerose múltipla controlados por placebo, as contagens linfocitárias médias desceram cerca de 30% em relação aos valores iniciais, no primeiro ano, e depois mantiveram-se estáveis (ver secção 4.8). As contagens linfocitárias médias mantiveram-se dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias  $<0,5 \times 10^9/L$  em  $<1\%$  de doentes tratados com placebo e  $6\%$  de doentes tratados com Tecfidera. Em ensaios clínicos (tanto controlados como não controlados),  $2\%$  dos doentes apresentaram contagens linfocitárias  $<0,5 \times 10^9/L$  durante pelo menos seis meses. Nestes doentes, a maioria das contagens linfocitárias permaneceu  $<0,5 \times 10^9/L$  com a continuação da terapêutica.

Se a terapêutica for continuada na presença de linfopenia prolongada grave, o risco de uma infecção oportunista, incluindo Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) não pode ser excluído (para mais detalhes, por favor veja a subsecção LMP acima).

Se um doente desenvolver uma infeção grave, deve-se considerar a suspensão do tratamento com Tecfidera e reavaliar os benefícios e os riscos antes de recomeçar a terapêutica. Os doentes a receberem Tecfidera devem ser instruídos no sentido de notificarem os sintomas de infeção a um médico. Os doentes com infeções graves não devem iniciar o tratamento com Tecfidera até que esta tenha desaparecido.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Hematológicos

Nos estudos controlados por placebo, a maioria dos doentes (> 98%) apresentou contagens linfocitárias normais antes do início do tratamento. Após o início do tratamento com Tecfidera, a média de contagens linfocitárias diminuiu durante o primeiro ano atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens linfocitárias decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas permanecem dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias  $<0,5 \times 10^9/L$  em <1% de doentes tratados com placebo e em 6% de doentes tratados com Tecfidera. Observou-se uma contagem linfocitária  $<0,2 \times 10^9/L$  em 1 doente tratado com Tecfidera e em nenhum doente tratado com placebo. A incidência de infeções (58% *versus* 60%) e infeções graves (2% *versus* 2%) foi semelhante em doentes tratados com placebo ou Tecfidera. Não foi observada uma maior incidência de infeções ou de infeções graves em doentes com contagens linfocitárias  $<0,8 \times 10^9/L$  ou  $<0,5 \times 10^9/L$ . **LMP ocorreu num contexto de linfopenia grave e prolongada (por favor, consultar secção 4.4)** Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapêutica.

**Nota** – este texto foi o proposto pelo Titular de AIM e poderá sofrer ligeiras alterações.

HL . 5