



Dagsetning: 25. nóvember 2015

Efni: Tecfidera® (dímetýlfúmarat): nýjar ráðstafanir til að lágmarka hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu – hertar reglur um eftirlit og stöðvun.

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Biogen Idec vill í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun gera þér viðvart um mikilvægar nýjar ráðstafanir til að lágmarka hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu við notkun Tecfidera.

Samantekt

Eftirfarandi aðgerðir eru ráðlagðar til að minnka hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu:

- Áður en meðferð með Tecfidera er hafin:
 - tryggið að heildarblóðkornatalning (þar með talið á eitilfrumnafjölda) sé framkvæmd
 - segulómunar sem framkvæmd er við upphaf meðferðar ætti að liggja fyrir til viðmiðunar (yfirleitt innan þriggja mánaða)
 - veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, hugsanlegum klínískum einkennum sem ber að hafa í huga og aðgerðir sem grípa skal til ef einhver einkennanna koma fram
- Eftir að meðferð með Tecfidera er hafin:
 - hafa skal eftirlit með heildarblóðkornatalningu, þ. á m. eitilfrumnafjölda, á þriggja mánaða fresti
 - vegna mögulegrar aukinnar hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal íhuga að gera hlé á meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir $0,5 \times 10^9/l$ lengur en í 6 samfelda mánuði (þ.e. alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð)
 - ef meðferð er stöðvuð vegna eitilfrumnafæðar skal hafa eftirlit með sjúklingum þar til eitilfrumugildi eru aftur orðin eðlileg
- Önnur atriði:

Athugið að ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur eingöngu komið fram samhlíða John-Cunningham veirusýkingu (JCV). Ef prófað er fyrir JC-veiru skal hafa í huga að áhrif eitilfrumnafæðar á JC-mótefnaprófanir hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum sem eru meðhöndlödir með Tecfidera. Einnig skal athuga að neikvæð JC-mótefnapróf (þegar eitilfrumnafjöldi er eðlilegur) útloka ekki möguleika á síðari JC-sýkingum.
- Ef meðferð er haldið áfram hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð er ráðlagt að hafa aukið eftirlit m.t.t. ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu:
 - veitið sjúklingum og umönnunaraðilum aftur ráðgjöf um hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar áhættubættir eru til staðar og minnið á snemmbúin klínísk einkenni sem hafa skal í huga.

- fylgist með einkennum og merkjum um nýja taugafræðilega starfstruflun (t.d. hreyfiröskun, skilvitleg eða geðræn einkenni). Hafið í huga að einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu getur líkst einkennum MS-sjúkdóms þar sem báðir sjúkdómarnir eru afmýlandi sjúkdómar.
- íhugið þörf á frekari segulómun sem lið í aukinni árvekni m.t.t. ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi.
- Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingi skal í öllum tilfellum tafarlaust stöðva meðferð með Tecfidera og framkvæma viðeigandi rannsóknir.

Frekari upplýsingar um öryggi

Tecfidera er með markaðsleyfi til meðferðar fullorðinna við MS-sjúkdómi með endurteknun köstum. Tecfidera getur valdið eitilfrumnafæð: eitilfrumnafjöldi minnkaði um u.þ.b. 30% meðan á meðferð stóð í klínískum rannsóknum.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er mjög sjaldgæf en alvarleg tækifærissýking af völdum John-Cunningham veirunnar (JCV) sem getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga orsakast líklega af samverkandi þáttum. Á meðal áhættuþáttá ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu samhliða JC-veirusýkingu eru breytt eða veikt ónæmiskerfi og hugsanlega erfðafræðilegir áhættuþættir eða umhverfisáhættuþættir.

Í október 2014 var tilkynnt um banvænt tilfelli af ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í framlengdri langtímarannsókn hjá sjúklingi sem var meðhöndlaður með dímetýlfúmarati í 4,5 ár. Sjúklingurinn var með alvarlegra langvarandi eitilfrumnafæð (>3,5 ár) á meðan hann var meðhöndlaður með Tecfidera. Þetta var fyrsta staðfesta tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem tilkynnt var um fyrir Tecfidera. Til þessa hefur verið tilkynnt um tvö önnur staðfest tilfelli eftir markaðssetningu lyfsins í Bandaríkjunum og Þýskalandi á árinu 2015*. Bæði tilfellen voru hjá karlkyns sjúklingum (64 ára sem hafði tekið Tecfidera í 2 ár og 59 ára sem hafði tekið Tecfidera í um það bil 1,5 ár samtals). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga var greind eftir <1,5 ár hjá fyrri sjúklingnum og u.þ.b. 1 ár hjá seinni sjúklingnum eftir upphaf alvarlegrar langvarandi eitilfrumnafæðar (eitilfrumnafjöldi $\leq 0,5 \times 10^9/l$ með lágpunktinn $0,3 \times 10^9/l$ hjá fyrri sjúklingi og algengasta gildi $< 0,5 \times 10^9/l$ hjá þeim seinni). Enginn af sjúklingunum þremur hafði áður fengið lyf sem vitað er að tengist áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Allir sjúklingar mældust með mótefni gegn JC-veiru þegar ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga var greind.

*(staðfest 30. október 2015)

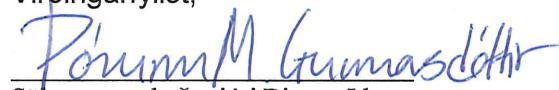
Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn ættu alltaf að tilkynna um grun á aukaverkunum í tengslum við notkun Tecfidera til: Lyfjastofnunar, sjá leiðbeiningar og eyðublöð á vefnum, www.lyfjastofnun.is.

Samskiptaupplýsingar fyrirtækis

Samskiptaupplýsingar fyrir frekari upplýsingar eru í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli á www.serlyfjaskra.is.

Virðingarfyllst,



Sölu- og markaðsstjóri Biogen Idec

Icepharma hf, Lyngháls 13

Reykjavík 110

thorunn@icepharma.is, s.5408000

VIÐAUKI I

Endurskoðaðar áletranir (breytingar undirstrikaðar með feitletrun)

Úr samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá breytingum í nýrna- og lifrarprófunum í klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Tecfidera (sjá kafla 4.8). Klínísk áhrif þessara breytinga eru ekki þekkt. Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín, köfnunarefní úr þvagefni í blöði og þvagrannsókn) og lifrarstarfsemi (t.d. ALT og AST) áður en meðferð hefst, eftir meðferð í 3 og 6 mánuði, með 6 til 12 mánaða millibili þar á eftir og eftir því sem klínískt á við.

Sjúklingar sem fá meðferð með Tecfidera geta þróað með sér alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð (sjá kafla 4.8). Tecfidera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með líttinn eitilfrumufjölda áður en meðferð hefst og því skal gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. **Heildarblóðkornatalning bar með talið á eitilfrumnafjölda þarf að liggja fyrir** áður en meðferð með Tecfidera er hafin. **Ef eitilfrumnafjöldi er undir eðlilegum mörkum skal ljúka við að gera ítarlegt mat á hugsanlegum orsökum áður en meðferð með Tecfidera er hafin.**

Þegar meðferð hefur verið hafin þarf að gera heildarblóðkornatalningu þar með talið á eitilfrumnafjölda á briggja mánaða fresti. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9/l$ lengur en í 6 mánuði samfellt. Endurmota skal samband ávinnings og áhættu af meðferð í viðræðum við sjúklinginn með samanburði við aðra meðferðarmöguleika. Endurmatið getur falið í sér klíníksa þætti, mat á rannsóknarniðurstöðum og myndgreiningu. Ef meðferð er haldd áfram þrátt fyrir viðvarandi eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9/l$ er ráðlagt að hafa aukið eftirlit (sjá einnig undirkafla um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu).

Fylgjast skal með eitilfrumnafjölda þarf til bati hefur náðst. Ef engir aðrir meðferðarkostir eru fyrir hendi þegar bati hefur náðst skal ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð á ný með Tecfidera eða ekki eftir að meðferð lauk byggð á klínísku mati.

Segulómun

Grunngildi segulómunar þarf að liggja fyrir til hliðsjónar áður en meðferð með Tecfidera er hafin (yfirleitt innan 3 mánaða). Íhuga skal þörf á frekari segulómun samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum í hverju landi. Íhuga má segulómun sem hluta af frekara eftirliti hjá sjúklingum sem teljast vera í aukinni áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef klínískt rökstuddur grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal sjúkdómsgreining tafarlaust gerð með segulómun.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram með Tecfidera og öðrum lyfjum sem innihalda fúmarat við alvarlega og langvarandi eitilfrumnafæð. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking sem John-Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur aðeins komið fram samhliða John-Cunningham veirusýkingu. Ef prófað er fyrir JC-veiru skal hafa í huga að áhrif eitilfrumnafæðar á JC-mótefnaprófanir hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum sem fá Tecfidera. Einnig skal athuga að neikvæð JC-mótefnapróf gegn JC-veiru (þegar eitilfrumnafjöldi er eðlilegur) útiloka ekki möguleika á síðari JC-sýkingum.

Fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi Tecfidera þegar sjúklingar hafa skipt úr annari sjúkdómstemprandi meðferð yfir í Tecfidera. Páttur fyrri ónæmisbælandi meðferðar í þróun ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem nota Tecfidera er ekki þekktur. Þegar sjúklingar skipta úr annari sjúkdómstemprandi meðferð yfir í meðferð með Tecfidera skal taka tillit til helmingunartíma og verkunarháttar fyrri meðferðarinnar til þess að forðast viðbótar áhrif á ónæmiskerfið um leið og dregið er úr hættu á endurvirkjun MS-sjúkdómsins.

Ráðlagt er að gera heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með Tecfidera er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá Blóðrannsóknir/mælingar hér fyrir ofan).

Yfirleitt er hægt að byrja að nota Tecfidera um leið og hætt er að nota interferón eða glatíramerasetat.

Sýkingar

Í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni sýkinga (60% miðað við 58%) og alvarlegra sýkinga (2% miðað við 2%) svipuð hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera og þeim sem fengu lyfleysu, í sömu röð. Tíðni alvarlegra sýkinga jókst ekki hjá sjúklingum sem voru með eitilfrumufjölda $<0,8 \times 10^9/l$ eða $<0,5 \times 10^9/l$. Við meðferð með Tecfidera í samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi með lyfleysu minnkaði meðalgildi eitilfrumna um u.p.b. 30% frá grunngildi fyrsta árið og náði síðan jafnvægi (sjá kafla 4.8). Meðalgildi eitilfrumnafjölda voru innan eðlilegra marka. Eitilfrumnafjöldi $<0,5 \times 10^9/l$ sást hjá <1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% sjúklinga sem fengu Tecfidera. Í klínískum rannsóknum (bæði með samanburði og án) voru 2% sjúklinga með eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti 6 mánuði. Hjá meirihluta bessara sjúklinga var eitilfrumnafjöldi áfram $<0,5 \times 10^9/l$ við áframhaldandi meðferð.

Ef meðferð er haldið áfram þegar alvarleg langvarandi eitilfrumnafæð er til staðar er ekki hægt að útiloka hættuna á tækifærissýkingu, þ.m.t. ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá nánari upplýsingar í undirkaflanum Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hér fyrir ofan).

Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að hætta meðferð með Tecfidera endurmeta ávinnung og áhættu áður en meðferð er hafin að nýju. Gefa skal sjúklingum sem fá Tecfidera fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni. Sjúklingar sem fá alvarlegar sýkingar mega ekki hefja meðferð með Tecfidera fyrr en sýkingin er horfin.

4.8 Aukaverkanir

Blóð og eitlar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru gildi fyrir eitilfrumur eðlileg hjá flestum sjúklingum ($>98\%$) áður en meðferð hófst. Þegar meðferð hófst með Tecfidera minnkaði meðalgildi eitilfrumna fyrsta árið en náði jafnvægi þar á eftir. Að meðaltali minnkaði eitilfrumnafjöldi um u.þ.b. 30% af grunngildi. Meðalgildi og miðgildi eitilfrumnafjölda voru innan eðlilegra marka. Eitilfrumnafjöldi greindist $<0,5 \times 10^9/l$ hjá $<1\%$ sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% sjúklinga sem fengu Tecfidera. Eitilfrumnafjöldi greindist $<0,2 \times 10^9/l$ hjá 1 sjúklingi sem fékk Tecfidera en engum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Tíðni sýkinga (58% miðað við 60%) og alvarlegra sýkinga (2% miðað við 2%) var svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og þeim sem fengu Tecfidera. Aukin tíðni sýkinga og alvarlegra sýkinga greindist ekki hjá sjúklingum sem voru með eitilfrumufjölda $<0,8 \times 10^9/l$ eða $<0,5 \times 10^9/l$. **Ágeng fiölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram við alvarlega og langvarandi eitilfrumnafæð (sjá kafla 4.4).** Meðalgildi rauðkyrningafjölda hækkaði tímabundið á fyrstu 2 mánuðum meðferðar.

