



Podgorica, 12.11.2020. godine

**Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za lijek Tecfidera (dimetilfumarat) vezano za slučajeve progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije**

Poštovani,

Kompanija Glosarij d.o.o. Podgorica kao nosilac dozvole za lijek Tecfidera (dimetilfumarat) proizvođača Biogen Denmark Manufacturing ApS, Danska, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) Vas obavještava o sljedećem:

**Sažetak**

- **Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije (broj limfocita  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  i ispod donje granice normalnih vrijednosti) kod pacijenata liječenih lijekom Tecfidera; prethodno je PML potvrđen samo u stanjima umjerene do teške limfopenije.**
- **Primjena lijeka Tecfidera je kontraindikovana kod pacijenata kod kojih se sumnja na PML ili im je PML potvrđen.**
- **Liječenje lijekom Tecfidera ne smije se započinjati kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).**
- **Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona vrijednosti, potrebno je prije početka liječenja lijekom Tecfidera obaviti detaljnu procjenu mogućih uzroka.**
- **Liječenje lijekom Tecfidera potrebno je prekinuti kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) koja traje duže od šest mjeseci.**
- **Potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Tecfidera u slučaju da se kod pacijenta razvije PML.**
- **Pacijente je potrebno uputiti da obavijeste svoje partnere ili negovatelje o svom liječenju kao i simptomima koji ukazuju na PML, jer bi oni mogli primijetiti simptome koje pacijent nije zapazio.**

**Dodatne informacije**

Lijek Tecfidera odobren je u Crnoj Gori za liječenje odraslih pacijenata sa relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom. Tecfidera može uzrokovati limfopeniju: smanjenje broja limfocita za oko 30% od početne vrijednosti tokom liječenja uočeno je u kliničkim ispitivanjima.

PML je ozbiljna oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JCV), koja može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku invalidnost. Faktori rizika za razvoj PML-a u prisutnosti JCV-a uključuju narušen ili oslabljen imunološki sistem.

Među više od 475 000 pacijenata koji su liječeni lijekom Tecfidera, potvrđeno je 11 slučajeva PML-a. Kod svih 11 potvrđenih slučajeva zabilježen je smanjeni apsolutni broj limfocita (ALC), što je biološki vjerovatan faktor rizika za razvoj PML-a. Tri slučaja prijavljena su kod pacijenata u stanju blage limfopenije, dok se preostalih osam slučajeva odnosilo na pacijente u stanju umjerene do teške limfopenije.

Prema trenutnim preporukama, kod svih pacijenata potrebno je odrediti apsolutni broj limfocita (ALC) prije početka liječenja, kao i svaka tri mjeseca nakon toga.

Kod pacijenata kod kojih je broj limfocita ispod normalnog raspona u skladu sa referentnim rasponom biohemijskih parametara, preporučuje se pojačan oprez. Takođe je potrebno razmotriti dodatne faktore koji bi mogli doprinijeti povećanom riziku od PML-a kod pacijenata sa limfopenijom, kao što su:

- trajanje liječenja lijekom Tecfidera. U nekim slučajevima PML se javio nakon približno jedne do pet godina liječenja, ali tačna povezanost sa dužinom liječenja nije poznata;
- značajno smanjenje broja CD4+ limfocita T a naročito CD8+ limfocita T;
- prethodno imunosupresivno ili imunomodulirajuće liječenje.

Kod pacijenata sa trajnim umjerenim smanjenjem apsolutnog broja limfocita  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  i  $< 0,8 \times 10^9/l$  koje traje duže od šest mjeseci, potrebno je ponovno procijeniti odnos koristi i rizika liječenja lijekom Tecfidera.

Dodatno,

- ljekari moraju sprovesti odgovarajuće procjene pacijenata kako bi se utvrdilo ukazuju li simptomi na poremećaj neurološke funkcije i jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda ukazuju na PML;
- kod prvog znaka ili simptoma koji ukazuje na PML, primjenu lijeka Tecfidera treba prekinuti i sprovesti odgovarajuća dijagnostička ispitivanja, uključujući utvrđivanje JCV DNK-a u cerebrospinalnoj tečnosti kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom (PCR);
- važno je napomenuti da limfopenija možda neće biti prisutna kod pacijenata koji razviju PML nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom.

Informacije o lijeku Tecfidera se ažuriraju kako bi se uključile gore navedene informacije.

#### **Poziv na prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva:**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED pomoću odgovarajućeg obrasca, koji možete preuzeti sa web portala ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)), a poslati na jedan od sljedećih načina:

- **poštom:** Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore  
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81 000 Podgorica
- **telefaksom:** 020 310 581
- **elektronskom poštom:** [nezeljenadejstva@calims.me](mailto:nezeljenadejstva@calims.me)

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i **putem IS zdravstvene zaštite** (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava), ili **putem aplikacije za online prijavu**, kojoj se pristupa preko portala CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)).

Dodatno, sumnju na neželjenu reakciju na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek u Crnoj Gori.

**Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek:**

Glosarij d.o.o.

Vojislavljevića 76, 81 000 Podgorica

Tel. 020/642-495; 020/642-496

Fax. 020/642-496

Kontakt osoba: Marijana Komnenić

e-mail: [marijana.komnenic@glosarij.me](mailto:marijana.komnenic@glosarij.me)

S poštovanjem,



M. Komnenić

Marijana Komnenić

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilancu

