

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### **Tecfidera<sup>®</sup> (dimetilfumarato): Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Intensificación de las medidas de control y normas de discontinuación del tratamiento**

Noviembre de 2015

Estimado profesional sanitario,

Biogen, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle acerca de las nuevas medidas establecidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a la administración de Tecfidera (dimetilfumarato).

#### **Resumen**

**Se recomienda adoptar las siguientes medidas para reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato:**

- **Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera:**
  - **Asegúrese de realizar un hemograma completo que incluya linfocitos.**
  - **Recuerde que se debería disponer de una Resonancia Magnética (RM) basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia.**
  - **Informe a los pacientes sobre el riesgo de LMP, los posibles síntomas clínicos ante los que deben mostrarse alerta y las medidas que deben adoptar si presentan algunos de estos síntomas.**
  
- **Después de iniciar el tratamiento con Tecfidera:**
  - **Realice controles mediante hemogramas completos que incluyan linfocitos cada 3 meses.**
  - **Debido a un posible aumento del riesgo de LMP, considere la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que presenten linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios por debajo de  $0,5 \times 10^9/l$  durante más de 6 meses).**
  - **Si se suspende el tratamiento debido a una linfopenia, controle a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a alcanzar valores normales.**
  - **Si se continúa el tratamiento en pacientes con linfopenia grave prolongada, se recomienda intensificar los controles para detectar LMP:**
    - **Informe de nuevo a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de LMP en presencia de factores de riesgo y recuérdelos los síntomas clínicos tempranos ante los que deben estar alerta.**
    - **Vigile la evolución de los pacientes para detectar signos y síntomas que puedan hacer pensar que se está desarrollando una disfunción neurológica de novo (p. ej., disfunción motora, síntomas cognitivos o psiquiátricos). Tenga en cuenta que la LMP puede manifestarse con características**

- similares a las de la esclerosis múltiple, por tratarse ambas de enfermedades desmielinizantes.
- Considere la necesidad de realizar RM con mayor frecuencia en aras de llevar a cabo un control más estrecho de la LMP.
  - En cualquier caso, en todo paciente en el que se sospeche LMP, suspenda inmediatamente el tratamiento con Tecfidera y realice las pruebas oportunas que ayuden a confirmar o descartar el diagnóstico.
- **Otros aspectos importantes a tener en cuenta:**
    - La LMP únicamente puede desarrollarse en presencia de una infección por el virus John-Cunningham (VJC).
    - No se ha estudiado la influencia de la linfopenia en la exactitud de la prueba de detección de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Tecfidera.
    - Un resultado negativo en dicha prueba, en presencia de recuentos linfocitarios normales, no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

### **Información adicional relativa a este asunto de seguridad**

Tecfidera (dimetilfumarato) está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

El dimetilfumarato puede causar linfopenia, en los ensayos clínicos realizados con Tecfidera se observó que los recuentos linfocitarios disminuyeron en aproximadamente un 30% respecto a los valores basales.

La LMP es una infección oportunista rara pero grave producida por el virus John-Cunningham (VJC) que puede provocar la muerte o llegar a producir una discapacidad grave. La LMP probablemente se deba a una combinación de factores. Los factores de riesgo para desarrollar LMP en presencia del VJC incluyen la alteración o debilitamiento del sistema inmunológico del paciente y posiblemente otros factores de riesgo genéticos o medioambientales.

En octubre de 2014, se notificó un caso mortal de LMP en un paciente que participaba en un estudio de extensión a largo plazo que fue tratado con dimetilfumarato durante 4,5 años. El paciente desarrolló linfopenia grave prolongada (>3,5 años) mientras recibía Tecfidera. Este caso confirmado de LMP fue el primer caso notificado de LMP asociado a la administración de Tecfidera.

Hasta la fecha\*, se han notificado, concretamente durante el 2015, otros 2 casos poscomercialización confirmados (uno en EEUU y otro en Alemania). Se trata de dos pacientes varones (de 64 y 59 años) tratados con Tecfidera durante 2 y aproximadamente 1,5 años en total, respectivamente. Los diagnósticos de LMP se emitieron después de <1,5 años y 1 año aproximadamente desde la aparición de la linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  con niveles mínimos de  $0,3 \times 10^9/l$  y principalmente  $<0,5 \times 10^9/l$ , respectivamente).

Ninguno de los tres pacientes había recibido tratamiento previo con medicamentos asociados a un riesgo de LMP. Todos los pacientes fueron seropositivos a los anticuerpos anti-VJC en el momento del diagnóstico de LMP.

\*(casos confirmados a fecha 30 de Octubre de 2015)

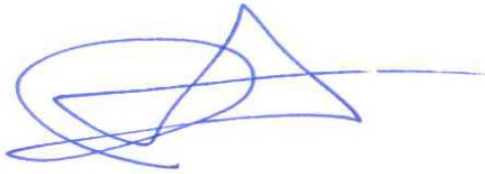
**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Los profesionales sanitarios deben notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Tecfidera (dimetilfumarato) al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf), o bien a través del formulario electrónico disponible en <http://www.notificaRAM.es>.

**Punto de contacto en la compañía**

Para mayor información sobre el contenido de esta carta puede ponerse en contacto con Biogen Spain, S.L a través del siguiente número de teléfono: 91 310 7110.

Atentamente,



Juan Vila  
Director Médico  
Biogen Spain, S.L.

## ANEXO I

### Textos revisados (cambios subrayados y en negrita)

#### De la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Tecfidera (ver sección 4.8). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y de la función hepática (p. ej., ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

**Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia prolongada grave** (ver sección 4.8). No se ha estudiado Tecfidera en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera, se debe **realizar** un hemograma completo **actual, que incluya linfocitos**. **Si el recuento de linfocitos resulta estar por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera.**

**Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar** hemogramas completos, **que incluyan linfocitos, cada 3 meses**. **Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Tecfidera en los pacientes con recuentos linfocitarios  $<0,5 \times 10^9/l$  que persistan durante más de 6 meses**. **Se debe reconsiderar la relación beneficio/riesgo del tratamiento en una conversación con el paciente teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles**. **Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imagen**. **Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario  $<0,5 \times 10^9/l$  persistente, se recomienda intensificar el control (ver también el subapartado Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, LMP).**

**Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales**. **Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con Tecfidera después de la interrupción del tratamiento debe basarse en el juicio clínico.**

#### Resonancia magnética (RM)

**Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera, debe disponerse de una RM basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia**. **Se debe considerar la necesidad de realizar más RM de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales**. **Se puede considerar la realización de una RM como parte del control estrecho en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP**. **En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente para fines diagnósticos.**

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

**Se han producido casos de LMP con Tecfidera y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia grave y prolongada. La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave. Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza la prueba del VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Tecfidera. Asimismo se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.**

#### **Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores**

**No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Tecfidera al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Tecfidera. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Tecfidera. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Tecfidera, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM.**

**Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar Tecfidera y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).**

**Por lo general, se puede iniciar Tecfidera inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón o con acetato de glatiramero.**

#### **Infecciones**

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con Tecfidera frente a un 58 % con placebo) y de las infecciones graves (2 % con Tecfidera frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $<0,5 \times 10^9/l$ . En los ensayos para la EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con Tecfidera disminuyeron aproximadamente un 30 % con respecto al valor basal al año de tratamiento, para luego estabilizarse (ver sección 4.8). Los recuentos linfocitarios medios permanecieron en los límites normales. **Se observaron casos de recuentos linfocitarios  $<0,5 \times 10^9/l$  en  $<1$  % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % de los pacientes tratados con Tecfidera. En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario  $<0,5 \times 10^9/l$  durante al menos seis meses. En estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció  $<0,5 \times 10^9/l$  al continuar el tratamiento.**

**Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia grave y prolongada, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (consultar la subsección anterior sobre la LMP para más información).**

Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con Tecfidera y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con Tecfidera para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con Tecfidera hasta que la infección

o infecciones se resuelvan.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Hematológicas

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (>98 %) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con Tecfidera, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30 % del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/l$  en <1 % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los pacientes tratados con Tecfidera. Se observó un número de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$  en un paciente tratado con Tecfidera y en ningún paciente tratado con placebo.

La incidencia de infecciones (58 % frente al 60 %) y de infecciones graves (2 % frente al 2 %) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con Tecfidera. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $<0,5 \times 10^9/l$ . **Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia grave y prolongada (consultar la sección 4.4).** Se observó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.