

Nota Informativa Importante redatta su richiesta del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) del giorno 4 novembre 2014

---

Dicembre 2014

**Tecfidera (dimetilfumarato): insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in un paziente con linfocitopenia severa e prolungata.**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agencia europea per i medicinali (EMA), Biogen Idec desidera comunicarle importanti informazioni di sicurezza riguardanti un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) correlato all'uso di Tecfidera nel trattamento della sclerosi multipla:

**Riassunto**

- **Nell'ottobre 2014 un caso fatale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in corso di linfocitopenia severa e prolungata è stato segnalato in un paziente che aveva ricevuto Tecfidera per 4,5 anni. Questo è il primo caso di PML associato a Tecfidera. È necessario informare i pazienti del rischio di questa grave patologia.**
- **La linfocitopenia è una reazione avversa nota di Tecfidera e i pazienti in trattamento devono essere monitorati regolarmente. Una valutazione della conta ematica completa (emocromo con formula), compresa la conta linfocitaria deve essere effettuata regolarmente e a intervalli ravvicinati, se clinicamente indicato.**
- **I pazienti che ricevono Tecfidera e sviluppano linfocitopenia devono essere sottoposti a stretto e frequente monitoraggio per rilevare i segni e i sintomi della disfunzione neurologica.**
- **Quando si sospetta la PML, il trattamento con Tecfidera deve essere interrotto immediatamente.**

## Ulteriori informazioni

Tecfidera è autorizzato per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti adulti. Tecfidera può causare linfocitopenia con una riduzione osservata delle conte linfocitarie durante gli studi clinici del 30% circa.

I pazienti in trattamento con Tecfidera devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e le valutazioni della conta ematica completa (emocromo con formula), compresa la conta linfocitaria devono essere effettuate regolarmente e a intervalli ravvicinati, se clinicamente indicato.

---

Un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è stato segnalato nell'ottobre 2014. Il paziente partecipava allo studio clinico in aperto ENDORSE e ha ricevuto la terapia con Tecfidera per 4,5 anni. Durante il trattamento con Tecfidera, il paziente ha sviluppato una linfocitopenia severa e prolungata (oltre 3,5 anni di durata). La linfocitopenia prolungata può essere associata a un maggiore rischio di PML. Le conte linfocitarie oscillavano tra 200 e 580 cellule/ $\mu$ L [principalmente Common Toxicity Criteria (CTC) Grado 3 (tra 200 e 500 cellule/ $\mu$ L) a partire da gennaio 2011]. Il paziente è deceduto a causa di complicanze associate al deterioramento delle condizioni neurologiche e a polmonite da aspirazione.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una rara e grave infezione cerebrale causata dal virus JC. Questo virus è comunemente presente nella popolazione generale ma causa la PML solo se il sistema immunitario è stato indebolito. La PML si manifesta come malattia demielinizzante con sintomi simili alla sclerosi multipla. Se i sintomi sono suggestivi di PML o se esistono dubbi al riguardo, il trattamento con Tecfidera deve essere interrotto e devono essere effettuati ulteriori accertamenti.

I medici devono informare in modo appropriato i propri pazienti sul rischio di PML.

Questo è il primo caso di PML associato a Tecfidera. In passato, altri casi di PML sono stati segnalati con l'uso di esteri dell'acido fumarico nel trattamento di pazienti linfopenici con psoriasi, benché nella maggior parte di questi casi non è stata chiarita la relazione causale (ad es. se altri rischi per la PML erano presenti).

---

Biogen Idec sta attualmente valutando le evidenze disponibili e lavorerà con l'EMA per valutare le appropriate modifiche alle informazioni per la prescrizione, comprendenti ulteriori indicazioni ~~sulla gestione della linfocitopenia severa e prolungata e del rischio di PML~~. Qualsiasi nuova raccomandazione rivolta agli operatori sanitari ed ai pazienti sarà comunicata tempestivamente.

---

### Richiesta di segnalazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di Tecfidera in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### Punto di contatto aziendale

I contatti per ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni sul prodotto del medicinale (RCP e Foglio illustrativo) nel sito: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.