



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 03.12.2015  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über wichtige neue Maßnahmen zur Risikominimierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei der Behandlung mit Tecfidera.**

**Tecfidera 120 mg magensaftresistente Hartkapseln**

Zulassungsnummer: EU/1/13/837/001

**Tecfidera 240 mg magensaftresistente Hartkapseln**

Zulassungsnummer: EU/1/13/837/002

**Wirksamer Bestandteil:** Dimethylfumarat

**Zulassungsinhaber:** Biogen

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet

**Zusammenfassung**

Es werden folgende zu ergreifende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer PML empfohlen:

- Vor Therapiebeginn mit Tecfidera®:
  - Stellen Sie sicher, dass ein großes Blutbild (einschließlich Lymphozyten) erstellt wurde.



- Eine Ausgangs-MRT-Untersuchung sollte als Referenz vorliegen (in der Regel innerhalb von 3 Monaten).
- Beraten Sie Patienten hinsichtlich des Risikos einer PML, über die möglichen klinischen Symptome, auf die geachtet werden sollte, und über die zu ergreifenden Maßnahmen, falls eines dieser Symptome auftreten sollte.
  
- Nach Therapiebeginn mit Tecfidera®:
  - Erstellen Sie alle 3 Monate ein großes Blutbild (einschließlich Lymphozyten).
  - Aufgrund eines erhöhten Risikos einer PML bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl  $<0,5 \times 10^9/l$  über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten (d.h. mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie) sollten Sie eine Unterbrechung der Tecfidera®-Behandlung in Erwägung ziehen.
  - Wird aufgrund von Lymphopenie die Therapie abgesetzt, sollte der Patient bis zur Normalisierung der Lymphozytenwerte überwacht werden.
  
- Weitere Hinweise:

Bitte beachten Sie, dass eine PML nur bei Vorliegen einer John-Cunningham Virus (JCV) Infektion auftreten kann. Werden JCV-Tests durchgeführt, ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss der Lymphopenie auf die Aussagekraft des Anti-JCV-Antikörpertests bei Patienten, die mit Tecfidera® behandelt wurden, nicht untersucht wurde. Es sollte auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei Lymphozyten im Normbereich) die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt.
  
- Wird die Behandlung bei Patienten mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie fortgesetzt, wird eine erhöhte Wachsamkeit bzgl. PML empfohlen:
  - Patienten und Pfleger sollten bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine PML noch einmal auf die frühen klinischen Symptome, die es zu berücksichtigen gilt, hingewiesen werden.
  - Überwachen Sie die Patienten auf Symptome oder das Auftreten einer neuen neurologischen Dysfunktion (z. B. motorische Störungen, kognitive oder psychiatrische Symptome). Die PML ist wie die Multiple Sklerose eine demyelinisierende Erkrankung und kann sich mit ähnlichen Symptomen präsentieren.
  - Im Rahmen der erhöhten Wachsamkeit auf PML, beachten Sie die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen.
  
- Bei allen Patienten, bei denen ein Verdacht auf PML besteht, ist Tecfidera® unverzüglich abzusetzen und sie sind angemessen zu untersuchen.

## Weitere Informationen zum Risiko

Tecfidera® kann eine Lymphopenie hervorrufen. Im Rahmen von klinischen Studien nahmen die Lymphozytenzahlen im Behandlungsverlauf um ca. 30 % gegenüber des Ausgangswertes ab.



Die PML ist eine durch das John Cunningham -Virus (JCV) hervorgerufene seltene, aber schwere opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Die PML wird vermutlich durch eine Kombination von Faktoren ausgelöst. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML sind in Gegenwart von JCV, ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem und können genetische oder umweltbedingte Risikofaktoren umfassen.

Im Oktober 2014 wurde über einen tödlich verlaufenden Fall einer PML bei einer Patientin berichtet, die im Rahmen einer Langzeit-Erweiterungsstudie 4,5 Jahre lang Dimethylfumarat erhalten hatte. Die Patientin entwickelte während der Behandlung mit Tecfidera® eine schwere und lang anhaltende Lymphopenie (Dauer über 3,5 Jahre). Dieser bestätigte PML-Fall war der erste gemeldete Fall unter Tecfidera®. Bisher wurden zwei weitere, bestätigte Fälle nach der Markteinführung in 2015 aus den U.S.A. und aus Deutschland gemeldet\*. In beiden Fällen handelte es sich um männliche Patienten im Alter von 64 bzw. 59 Jahren, die Tecfidera® insgesamt 2 bzw. ca. 1,5 Jahre einnahmen. Die PML-Diagnosen wurden nach weniger als 1,5 Jahren bzw. nach ca. 1 Jahr nach Vorliegen einer schweren und lang anhaltenden Lymphopenie gestellt (Lymphozytenzahlen  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  mit einem niedrigsten Wert von  $0,3 \times 10^9/l$  bzw. überwiegend von  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Keiner der drei Patienten wurde zuvor mit Arzneimitteln behandelt, die bekanntermaßen mit einem PML-Risiko in Verbindung gebracht werden. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt der PML-Diagnose einen sero-positiven Nachweis auf Anti-JCV-Antikörper auf.

\*(bestätigt am 30. Oktober 2015)

Die Fachinformationen von Tecfidera® werden entsprechend aktualisiert.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Tecfidera dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 3.12.2015



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

fvlG5D5bGcGGgeseT2A0dPs5sTfu  
wmBsBwmDew0v55/2d1iskBc0ws0BrePDPI  
u/kaBSmtrG1s/ewlleutS52GPuvtgGB  
lGGpfw10