

## Richtlijn voor voorschrijvers over de risico's van Skilarence® (dimethylfumaraat maagsapresistente tabletten)

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van dimethylfumaraat maagsapresistente tabletten te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

### Indicatie dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die systemische therapie nodig hebben.

### Samenvatting

Deze richtlijn is bedoeld om zorgverleners te informeren over de risico's van ernstige infecties, met name opportunistische infecties zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die geassocieerd worden met het gebruik van dimethylfumaraat en om advies te geven over het beperken en beheren van dit risico door middel van passend toezicht op anomalieën in lymfocyten- en leukocytentelling.

### Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML)

PML is een zeldzame, opportunistische virale infectie van het centrale zenuwstelsel die gekenmerkt wordt door progressieve ontsteking en demyelinisatie van de witte stof op meerdere plaatsen in de hersenen. PML wordt veroorzaakt door reactivering van het John Cunningham virus (JC-virus), een humaan polyomavirus. De meeste mensen worden tijdens hun leven blootgesteld aan het JC-virus en infectie treedt meestal op in de eerste decennia van het leven.

Typische symptomen van PML zijn onder andere geleidelijk toenemende zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van ledematen, vertroebeld zicht en veranderingen in het denken, het geheugen en het oriëntatievermogen die leiden tot verwarring en veranderingen in de persoonlijkheid.

### Ernst, mate en reversibiliteit van PML

PML is een ernstige, levensbedreigende ziekte. In gevallen waarin immunomodulatie kan worden gestopt, verbetert de prognose aanzienlijk, hoewel substantiële blijvende neurologische beschadigingen nog steeds waarschijnlijk zijn.

### Risicofactoren van PML

PML wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van factoren. Een eerdere infectie met het JC-virus wordt beschouwd als voorwaarde voor het ontwikkelen van PML. Risicofactoren omvatten:

- Eerdere immunosuppressieve behandeling.
- Aanhoudende matige of ernstige lymfopenie.

- Comorbide aandoeningen die het immuunsysteem beïnvloeden door immunosuppressie te induceren of het vermogen van het immuunsysteem om te reageren, beïnvloeden (inclusief hiv/aids, maligne hematologische aandoeningen en bepaalde immuungemedieerde ziekten zoals sarcoïdose en systemische lupus erythematosus).
- Genetische factoren of omgevingsfactoren.

## Frequentie en incubatietijd

PML is een opportunistische infectie die bijna altijd ontwikkelt in de context van een immuungesupprimeerde/ immuungecompromitteerde patiënt. Hoewel de seroprevalentie van JCV toeneemt met de leeftijd en 90% bereikt bij volwassenen, is PML een zeldzame aandoening, met een prevalentie van 0,2 gevallen per 100.000 personen in de algemene bevolking. Bij patiënten met immuungemedieerde ontstekingsziekten (reumatoïde artritis, artritis psoriatica, psoriasis, juveniele idiopatische artritis, spondylitis ankylopoetica en inflammatoire darmziekte), zonder aanvullende risicofactoren voor PML (bijv. humaan immunodeficiëntievirus of maligniteit), is de incidentie ongeveer 0,2 gevallen per 100.000 patiënten. Binnen risicogroepen is de incidentie het hoogst bij patiënten met hiv, waar 0,8 gevallen per 1.000 persoonjaren worden gemeld.

Een verhoogd risico op PML is in verband gebracht met verschillende geneesmiddelen. Uit gepubliceerde data is gebleken dat psoriasispatiënten die PML ontwikkelden tijdens behandeling met fumaraten, tenminste 1,5 jaar behandeld waren met fumaraten, alvorens PML te ontwikkelen. De mediane duur van de fumarat-behandeling was 3 jaar en de mediane duur van de lymfopenie was 2 jaar.

Op het moment van goedkeuring van dimethylfumarat maagsapresistente tabletten waren er in klinische onderzoeken geen gevallen van PML gemeld. Wel is PML beschreven tijdens de behandeling met andere fumaraten voor psoriasis en multiple sclerose (MS) met een geschat percentage van 1,07 gevallen per 100.000 persoonsjaren blootstelling na het in de handel brengen.

Na goedkeuring werden er twee geïsoleerde PML-gevallen ontvangen, bij patiënten ouder dan 70 jaar die werden behandeld met dimethylfumarat maagsapresistente tabletten, één met geassocieerde matige lymfopenie en eerdere therapie met fumaraten gedurende 8 jaar.

## Monitoren van patiënten

### *Specifieke aanbevelingen betreffende bloedmonitoring voor dimethylfumarat*

Dimethylfumarat kan de leukocyten- en lymfocytentellingen verlagen. Om het risico op ernstige infecties en PML te beperken, moet een actueel volledig bloedbeeld (inclusief een differentiële bloedtelling) beschikbaar zijn voordat wordt begonnen met de behandeling met dimethylfumarat. De behandeling mag niet worden gestart bij leukopenie  $< 3,0 \times 10^9/l$ , lymfopenie  $< 1,0 \times 10^9/l$  of als andere pathologische resultaten worden geïdentificeerd.

Tijdens de behandeling dient elke 3 maanden een volledig bloedbeeld met differentiatie te worden uitgevoerd. Onder de volgende omstandigheden dient de frequentie van het bloedonderzoek te worden verhoogd en de behandeling gestopt:

	Elke 3 maanden	Als de laboratoriumresultaten overeenkomen met	Actie
Lymfocyten	√	0,7x10 <sup>9</sup> cellen/l en < 1,0x10 <sup>9</sup> cellen/l	<b>Maandelijks controle</b> (tot waarden ≥ 1,0x10 <sup>9</sup> cellen/l zijn in 2 opeenvolgende tests)
		< 0,7x10 <sup>9</sup> cellen/l	<b>Stop de behandeling</b> als het laboratoriumresultaat in een tweede test wordt bevestigd
Leukocyten	√	< 3,0x10 <sup>9</sup> cellen/l	Stop de behandeling

U kunt verdere informatie vinden in de samenvatting van de productkenmerken. Lymfocyten en leukocyten worden gecontroleerd op basis van een volledig bloedbeeld waaronder differentiële telling.

Patiënten die lymfopenie, leukopenie of andere hematologische afwijkingen ontwikkelen moeten na stopzetting van de behandeling worden gecontroleerd totdat hun bloedtelling naar normale waarden is teruggekeerd.

### Neurologische monitoring van de patiënt

Patiënten die lymfopenie en leukopenie ontwikkelen moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van opportunistische infecties, met name indien er een vermoeden bestaat van PML. Typische tekenen en symptomen van PML zijn divers en omvatten geleidelijk toenemende zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van ledematen, vertroebeld zicht en veranderingen in het denken, het geheugen of het oriëntatievermogen die leiden tot verwarring en veranderingen van de persoonlijkheid.

### Wat vertelt u aan uw patiënten?

- Informeer de patiënt dat zeer zelden, patiënten die vergelijkbare producten gebruikten, een ernstige herseninfectie hebben opgelopen die PML heet.
- Instrueer de patiënt om direct contact op te nemen met hun arts als ze tekenen of symptomen ervaren die kunnen duiden op PML, bijvoorbeeld: geheugenverlies, problemen met denken, problemen met lopen, zwakte aan één zijde van het lichaam, verwarring, persoonlijkheidsverandering en/of verlies van zicht.
- Leg uit dat tijdens de behandeling regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd dient te worden en onderstreep het belang van het nakomen van de geplande afspraken.

## Wat indien er een vermoeden bestaat van PML?

Indien er een vermoeden bestaat van PML moet de behandeling met dimethylfumaraat onmiddellijk worden gestopt. De patiënt moet worden doorverwezen naar een neuroloog of andere deskundige op dit gebied zodat nader neurologisch en radiologisch onderzoek kan worden uitgevoerd.

## Wat indien er zich andere opportunistische infecties voordoen?

Er kunnen tevens andere opportunistische infecties ontstaan. Indien een patiënt een infectie ontwikkelt, moet staken van de behandeling met dimethylfumaraat worden overwogen en moeten de voordelen en risico's worden herbeoordeeld voordat opnieuw met de therapie wordt begonnen.

## Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling geneesmiddelbewaking van Almirall B.V., te bereiken via telefoonnummer 030-711 15 10, of via [info.nl@almirall.com](mailto:info.nl@almirall.com).

Het materiaal is online beschikbaar op

[https://static.almirall.com/netherlands/Skilarence\\_Richtlijn\\_voor\\_voorschrijvers\\_NL.pdf](https://static.almirall.com/netherlands/Skilarence_Richtlijn_voor_voorschrijvers_NL.pdf)

via het scannen van



Aanvullende informatie betreffende dimethylfumaraat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

Almirall BV  
Van Deventerlaan 31  
3528 AG UTRECHT