

## Risico-minimalisatiemateriaal betreffende dimethylfumaraat voor zorgverleners

De additionele risico-minimalisatiematerialen voor dimethylfumaraat zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

# Richtlijn voor Zorgverleners

## Veiligheidsinformatie voor dimethylfumaraat

### Over deze richtlijn

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.

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

Meer informatie over dosering, werkzaamheid en veiligheid van dimethylfumaraat is te vinden in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

### 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 sarcoidose en systemische lupus erythematosus).
- Genetische factoren of omgevingsfactoren.

## **Frequentie en incubatietijd**

PML is een zeldzame aandoening. Ondanks het feit dat bij ongeveer 50-80% van de volwassenen eerdere blootstelling aan het JC-virus serologisch kan worden aangetoond, is de incidentie van PML zeer laag. Bij gezonde volwassenen is de incidentie van PML minder dan 3 gevallen per miljoen persoonjaren. PML is normaalgesproken een opportunistische infectie die bijna altijd ontstaat in de context van een immuunsysteemonderdrukte/ immuungecompromitteerde patiënt. Bij patiënten met immuungemedieerde ontstekingsziekten (reumatoïde artritis, artritis psoriatica, psoriasis, juveniele idiopathische 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 1,3 gevallen per 1.000 persoonjaren worden gemeld; bij andere risicogroepen is de incidentie veel lager.

PML is in verband gebracht met een aantal geneesmiddelen, waaronder fumarzuuresters (fumaric acid ester, FAE's). De precieze omvang van het risico op PML geassocieerd met behandeling met fumaraten is nog niet bekend, aangezien er weinig gevallen zijn gemeld en er geen onderzoeken beschikbaar zijn die de incidentie van PML bij deze patiënten beoordelen.

Op het moment van goedkeuring van Skilarence® waren er in klinische onderzoeken met dimethylfumaraat, geen gevallen van PML gemeld. Wel is PML beschreven tijdens de behandeling met andere fumaraten voor psoriasis en multiple sclerose (MS).

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.

## Monitoren van patiënten

Specifieke aanbevelingen betreffende bloedmonitoring voor dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat 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 dimethylfumaraat. 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	✓	$0,7 \times 10^9$ cellen/l en $< 1,0 \times 10^9$ cellen/l	<b>Maandelijks controle</b> (tot waarden $\geq 1,0 \times 10^9$ cellen/l zijn in 2 opeenvolgende tests)
	✓	$< 0,7 \times 10^9$ cellen/l	<b>Stop de behandeling</b> als het laboratoriumresultaat in een tweede test wordt bevestigd
Leukocyten	✓	$< 3,0 \times 10^9$ cellen/l	<b>Stop de behandeling</b>

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.

## Melden van bijwerkingen

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) of in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking, in de bijsluiters en hieronder.

Aanvullende informatie betreffende dit product is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiters op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

Deze additionele risico-minimalisatiemaatregelen kunt u bekijken of downloaden via [www.almirall.nl/educatievematerialen](http://www.almirall.nl/educatievematerialen).

U kunt voor informatie ook een email sturen naar: [info.nl@almirall.com](mailto:info.nl@almirall.com) of contact opnemen via telefoonnummer 030 799 11 55.

### Almirall BV

Papendorpseweg 100  
3528 BJ UTRECHT