

Guía para el profesional sanitario sobre Skilarence (dimetilfumarato)

Lea esta guía junto con la ficha técnica del medicamento disponible en el centro de información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es/>

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Junio 2024

Disponibile en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección vírica oportunista del sistema nervioso central debida a la reactivación del virus John Cunningham (VJC), un poliomavirus humano¹ y caracterizada por la inflamación progresiva y la desmielinización de la sustancia blanca del cerebro en múltiples ubicaciones².

Una infección previa con el VJC se considera un prerrequisito para su desarrollo. Un 50–80 % de los adultos tienen indicios serológicos de una exposición previa al VJC^{3,4} y la infección ocurre normalmente en las primeras décadas de la vida.

Los síntomas típicos asociados a esta patología empeoran en un periodo de días a semanas y pueden incluir debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y alteraciones del pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad⁵.

Gravedad, intensidad y reversibilidad

La LMP es una enfermedad grave que puede ser mortal o causar discapacidades. En casos en los que la inmunomodulación puede detenerse, el pronóstico mejora notablemente, aunque, aun así, son probables los déficits neurológicos permanentes importantes⁶.

Factores de riesgo de LMP

La LMP está causada probablemente por una combinación de factores, incluyendo factores genéticos o medioambientales⁵, tratamiento inmunosupresor previo⁵, trastornos concomitantes que afectan al sistema inmunitario (como algunos trastornos autoinmunitarios o neoplasias malignas hematológicas)⁵ o linfopenia moderada/grave persistente durante el tratamiento.^{5,7}

Frecuencia y tiempo hasta la aparición

La LMP es una enfermedad rara que casi siempre se desarrolla en el contexto de un paciente inmunosuprimido o inmunocomprometido. En adultos sanos, su incidencia está por debajo de los 3 casos por millón de personas-año⁸. Aunque la seroprevalencia del VJC aumenta con la edad y alcanza el 90% en adultos, en pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario, y sin factores de riesgo adicionales la incidencia es de aproximadamente 0,2 casos por cada 100.000 pacientes^{2, 9, 10}. Se han notificado casos de LMP durante el tratamiento con otros ésteres del ácido fumárico (EAF) para la psoriasis y la esclerosis múltiple (EM)^{11,12,13,14}. Se estima una ratio de 1,07 casos por cada 100.000 personas-año desde el inicio de la comercialización del medicamento¹⁵.

Según los datos publicados, los pacientes que presentaron LMP mientras estaban en tratamiento con EAF para la psoriasis habían recibido EAF durante un periodo mínimo de un año y medio antes del desarrollo de esta infección. La mediana de duración del tratamiento con EAF fue de 3 años y la mediana de duración de la linfopenia fue de 2 años¹. Después de la autorización de Skilarence, se han notificado 2 casos de LMP, en pacientes de más de 70 años tratados con este medicamento, uno con linfopenia moderada asociada y terapia previa de EAF durante 8 años¹⁶.

Control del paciente

Este medicamento puede disminuir los recuentos de leucocitos y linfocitos⁵. Se debe controlar a los pacientes que presenten linfopenia y leucopenia por si aparecieran signos y síntomas de infecciones oportunistas, particularmente si sugieren LMP.

Recomendaciones de control sanguíneo específicas para dimetil fumarato

Este fármaco puede reducir el recuento de leucocitos y linfocitos. A fin de minimizar el riesgo de LMP, debería disponerse de un hemograma completo reciente (que incluya la fórmula leucocitaria) antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. No se debe iniciar el tratamiento si se identifican resultados de leucopenia ($<3,0 \times 10^9/l$), linfopenia ($<1,0 \times 10^9/l$) u otros resultados patológicos⁵.

Durante el tratamiento, se debe realizar un hemograma completo con fórmula leucocitaria cada 3 meses⁵. La frecuencia de control sanguíneo debe incrementarse y el tratamiento debe detenerse en las siguientes circunstancias:

	Cada 3 meses	Si los resultados analíticos corresponden con	Medidas adoptadas
Linfocitos	√	$> \text{o igual a } 0,7 \times 10^9 \text{ células/l}$ y $<1,0 \times 10^9 \text{ células/l}$	Control mensual hasta obtener valores $\geq 1,0 \times 10^9$ células/l en 2 pruebas consecutivas
	√	$<0,7 \times 10^9 \text{ células/l}$	Detener el tratamiento si el resultado analítico se confirma en una segunda prueba
Leucocitos	√	$<3,0 \times 10^9 \text{ células/l}$	Detener el tratamiento

Los pacientes que presenten linfopenia, leucopenia u otros trastornos hematológicos deben ser controlados tras detener el tratamiento hasta que su recuento sanguíneo haya vuelto al rango normal⁵.

Información para sus pacientes

- Informe al paciente de que, de forma muy rara, algunos pacientes que toman productos similares han tenido una infección cerebral grave denominada LMP.
- Indique al paciente que se ponga en contacto con su médico inmediatamente si experimenta cualquier signo o síntoma que pueda sugerir LMP, como son: pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar, debilidad progresiva en un lado del cuerpo, confusión, cambios de personalidad y/o pérdida de visión.

- Explique que se deben realizar análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento y recuérdale la importancia de acudir a todas las citas programadas.

Qué hacer si se sospecha LMP

Se debe detener inmediatamente el tratamiento con este medicamento. El paciente debe derivarse a un neurólogo u otro especialista pertinente y han de realizarse las exploraciones neurológicas y radiológicas apropiadas⁵.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

También puede notificarse a través del correo electrónico fvspain@almirall.com

Bibliografía

1. Balak DMW, Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann MHA and Thio HB. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017.
2. Bharat A, Xie F, Baddley JW et al. Incidence and Risk Factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Among Patients With Selected Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2012; 64: 612-615.
3. Khalili K, White MK, Lublin F, Ferrante P, Berger JR. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68:985-990.
4. Egli A, Infanti L, et.al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-46.
5. Almirall S.A .Skilarence gastro-resistant tablets Summary of Product Characteristics.
6. Bruce Brew, Nicholas Davies, et. al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):673.
7. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M and Luger T.Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – A retrospective study (FUTURE). 2009. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 7: 603–610
8. Van Schependom J, Gielen J, Laton J, Nagels G. Assessing PML risk under immunotherapy: if all you have is a hammer, everything looks like a nail. *Mult Scler* 1352458515596458, first published on July 21, 2015.
9. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy, and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jan;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y. Epub 2020 Nov 20.
10. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019 Dec 2; 9:109-121. doi: 10.2147/DNND.S203405.
11. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Korálnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with Multiple Sclerosis treated with Dimethyl Fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3: e274.
12. Hughes S. Fourth PML Case with Tecfidera in MS calls for vigilance. *Medscape Medical News*. 2015 Dec 17. http://www.medscape.com/viewarticle/856148#vp_1
13. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurol* 2016;87(4): e-pub ahead of print.
14. Rosenkranz T, Novas, M, Terbord, C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *NEJM*. 2015; 372:1476-78.
15. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, Jiang X, Lyons J, Kapadia S, Miller C. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):801-816. doi: 10.1177/13524585211037909. Epub 2021 Sep 1.
16. Dimethyl fumarate_PSUR_2021-03-24 to 2023-03-23