

**23.11.2015**

Fumaderm® / Fumaderm® initial (Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz): **Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Biogen Sie über wichtige Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei der Behandlung mit Fumaderm® / Fumaderm® initial informieren.

Zusammenfassung

Zur Senkung des Risikos einer PML empfehlen wir folgende Maßnahmen:

- **Vor Therapiebeginn mit Fumaderm®:**
 - Stellen Sie sicher, dass ein großes Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) bestimmt wurde.
 - Falls die Werte außerhalb des Normbereiches liegen, beginnen Sie nicht mit der Therapie.
 - Beraten Sie Patienten hinsichtlich des Risikos einer PML, über die möglichen klinischen Symptome (einschließlich neu auftretender neurologischer Defizite) auf die geachtet werden sollte und über die zu ergreifenden Maßnahmen, falls eines dieser Symptome auftreten sollte.
- **Nach Therapiebeginn mit Fumaderm®:**
 - Bestimmen Sie alle 4 Wochen das große Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl).
 - Sinkt die Lymphozytenzahl unter 500/ μ l, brechen Sie die Therapie sofort ab.
 - Sinkt die Lymphozytenzahl unter 700/ μ l, halbieren Sie die Dosis. Wenn bei erneuter Kontrolle nach 4 Wochen die absolute Lymphozytenzahl unter 700/ μ l bleibt, beenden Sie die Behandlung.
 - Stellen Sie sicher, dass alternative Ursachen der Lymphopenie ausgeschlossen werden.
- **Weitere Hinweise:**
 - Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, vor allem auf neu aufgetretene neurologische Defizite wie Bewegungsstörungen, kognitive oder psychiatrische Symptome hinsichtlich PML überwacht werden.
 - Falls die Therapie bei einer Lymphopenie mit Werten unter 700/ μ l fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden.
 - Falls eine PML vermutet wird, sollte die Behandlung mit Fumaderm® sofort abgebrochen und weitere geeignete neurologische und radiologische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

Weitere Informationen zum Risiko

Fumaderm® initial ist zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der Fumaderm®-Therapie zugelassen. Fumaderm® ist zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist, zugelassen.

Die PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus 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. Eine PML kann nur bei Vorliegen einer John-Cunningham-Virus(JCV)-Infektion auftreten. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML sind in Gegenwart von JCV ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem oder auch genetische oder umweltbedingte Risikofaktoren.

Insgesamt wurden seit der Markteinführung im Jahr 1994 neun PML-Fälle unter Fumaderm® berichtet. Bei allen Patienten wurde unter der Fumaderm®-Therapie eine Lymphopenie unterhalb der genannten Schwellenwerte beobachtet. Die bisher in den Produktinformationen von Fumaderm® enthaltenen Angaben zu opportunistischen Infektionen wurden bezüglich PML konkretisiert und ergänzt.

Aufforderung zur Meldung

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Verbindung mit der Anwendung von Fumaderm® gemäß den nationalen Anforderungen über das nationale Spontanmeldesystem anzuzeigen an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, oder per Fax 0228 207 5207

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an den pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit per Fax (089/99 617-198) oder per E-Mail (drugsafety-germany@biogen.com) gemeldet werden.

Ansprechpartner des Unternehmens

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Fumaderm® initial / Fumaderm® benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Dr. med. Christine Wettmarshausen, Biogen GmbH, Carl-Zeiss-Ring 6, 85737 Ismaning, Telefon 089-99 617-0, Fax 089-99 617-198, E-Mail: drugsafety-germany@biogen.com.

Mit freundlichen Grüßen



i. V. Dr. med. Christine Wettmarshausen
Associate Director
Head of Drug Safety



i. V. Elke Piller
Director
Head of Regulatory Affairs

ANHANG

Überarbeitete Produktinformation (Änderungen hervorgehoben in Fettschrift und unterstrichen)

Auszug aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laborkontrollen

Blutbild: Vor der Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) zu kontrollieren. Bei Werten außerhalb des Normbereiches darf keine Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm erfolgen. Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) **alle 4 Wochen** durchzuführen.

Blut- und Urinwerte: Ebenso sind vor Beginn und im Verlauf der Behandlung die Aktivität von SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP, die Konzentration von Serumkreatinin sowie Protein und Glukose im Urin und Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen an Leber und Nieren **alle 4 Wochen** zu bestimmen.

[...]

Kriterien zum Beenden der Therapie

[...]

Lymphopenie: Beim Absinken der Lymphozytenzahl unter 500/ μ l ist die Therapie sofort abzubrechen.

Beim Absinken der Lymphozytenzahl unter 700/ μ l muss die Dosis halbiert werden. Wenn bei erneuter Kontrolle **nach 4 Wochen** die absolute Lymphozytenzahl unter 700/ μ l bleibt, muss die Behandlung beendet werden. Alternative Ursachen für die Lymphopenie sollten ausgeschlossen werden.

Das Risiko einer opportunistischen Infektion **einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie** kann nicht ausgeschlossen werden, wenn die Therapie im Falle **einer Lymphopenie mit einer Lymphozytenzahl unter 700/ μ l** weitergeführt wird.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)/opportunistische Infektionen: Fälle von opportunistischen Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann. PML wird wahrscheinlich durch eine Kombination von Faktoren verursacht.

Eine vorherige Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung, um eine PML entwickeln zu können. Risikofaktoren können eine vorherige Behandlung mit immunsuppressiven Therapien und das Vorhandensein von bestimmten Begleiterkrankungen (wie z. B. einige Autoimmunerkrankungen oder maligne hämatologische Erkrankungen) umfassen. Ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können auch Risikofaktoren darstellen.

Eine anhaltende schwere oder moderate Lymphopenie unter Therapie mit Fumaderm gilt als Risikofaktor für eine PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, vor allem auf neurologische Defizite, kognitive oder psychiatrische Symptome hinsichtlich PML überwacht werden. Falls eine PML vermutet wird, sollte die Behandlung mit Fumaderm sofort abgebrochen und weitere geeignete neurologische und radiologische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Sonstige Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung (Häufigkeit unbekannt):

- [...]

- **Es wurden Fälle von opportunistischen Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), im Rahmen einer anhaltenden Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 700/ μ l berichtet (siehe Abschnitt 4.4).**