

Bibliografía

1. Skilarence. Ficha Técnica. Último acceso: 23/10/2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171201004/FT_1171201004.pdf
2. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):615-623.

Por el Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs)



DIMETILFUMARATO

¿QUÉ ES DIMETILFUMARATO Y CÓMO ACTÚA?

Se considera que dimetilfumarato (DMF) es un fármaco anti-inflamatorio, antioxidante e inmunomodulador, cuyo mecanismo de acción no está completamente aclarado. Está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.

Se han realizado estudios clínicos en psoriasis para comparar DMF con placebo y Fumaderm® (DMF, sales de calcio, magnesio y zinc de monoetilfumarato (MEF), utilizado en Alemania desde 1994). El valor medio de PASI basal de los pacientes estudiados fue de 16,35; el 60% tenían PGA moderado y el DLQI (índice de calidad de vida relacionado con la piel) medio se situó en 11,5 (moderado-grave). Tras 16 semanas de tratamiento, el 37,5% de los pacientes tratados alcanzó valores PASI75 (mejoría del 75%) y el 33% un PGA de blanqueado o casi blanqueado, mostrando diferencias estadísticamente significativas con placebo en ambos casos ($p < 0,0001$). En este estudio se demostró que DMF (Skilarence®) no fue clínicamente inferior a Fumaderm®. Esta respuesta clínica beneficiosa también fue respaldada por la mejoría subjetiva de los pacientes, con valores medios de DLQI en semana 16 mejores que placebo (5,4 para los tratados con DMF frente a 8,8 para los que recibieron placebo). El rebrote (empeoramiento de $> 125\%$ de valor basal de PASI) se evaluó a los 2 meses de la suspensión del tratamiento y ocurrió en el 1,1% de los pacientes tratados, frente al 9,3% de los que recibieron placebo. Pese a no disponer de datos de eficacia a largo plazo con DMF (Skilarence®), los estudios clínicos, farmacocinéticos, exposición sistémica, eficacia y seguridad fueron similares

a los del comparador activo que contenía DMF (Fumaderm®), siendo por tanto razonable esperar que la eficacia a largo plazo también sea similar. Así, se espera que los datos de semana 16 se mantengan durante un mínimo de 24 meses.

¿CÓMO SE ADMINISTRA?

DMF (Skilarence®) se administra vía oral bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la psoriasis. La dosis inicial es de 30 mg por la noche y se irá aumentando según tolerancia y respuesta hasta un máximo de 720 mg en la semana 9.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más frecuentes en el estudio clínico fueron trastornos gastrointestinales (62,7 %), rubefacción (20,8 %) y linfopenia (10,0%). La mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves y no obligaron a interrumpir el tratamiento del estudio. Las únicas reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en >5 % de los pacientes fueron reacciones gastrointestinales.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ▶ Trastornos gastrointestinales graves.
- ▶ Insuficiencia renal o hepática grave.
- ▶ Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES

Dado que DMF puede producir leucopenia y linfopenia, hay que realizar un hemograma

completo previo al inicio del tratamiento y desestimar su uso en caso de leucopenia $< 3 \times 10^9/l$, linfopenia $< 1 \times 10^9/l$ u otro resultado patológico. Si durante el tratamiento se detecta leucopenia $< 3 \times 10^9/l$ se debe interrumpir el mismo; en el caso de detectar linfopenia de entre $0,7-1 \times 10^9/l$, se repetirá mensualmente el hemograma hasta que se superen los $1 \times 10^9/l$ en dos analíticas consecutivas, pasando entonces a la monitorización habitual trimestral. En caso de detectar linfopenia $< 0,7 \times 10^9/l$, el tratamiento se suspenderá y se supervisará al paciente hasta normalización de su fórmula leucocitaria.

Si un paciente contrae una infección relevante durante el tratamiento, se debe valorar la suspensión del mismo y una vez se haya resuelto, reevaluar riesgo-beneficio previo reinicio. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con otros medicamentos que contienen DMF. La linfopenia persistente moderada o grave durante el tratamiento con DMF se considera un factor de riesgo de LMP.

DMF no se ha estudiado en pacientes con trastornos gastrointestinales preexistentes. En caso de ocurrir durante el tratamiento, se puede mejorar con el ajuste de dosis y la ingesta conjunta con alimentos.

No es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El diagnóstico de síndrome de Fanconi precisa suspender el tratamiento.

En caso de elevación significativa de enzimas hepáticas se debe considerar disminuir dosis o suspender el tratamiento.

Los pacientes con intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este fármaco.

INTERACCIONES

DMF se debe emplear con precaución cuando se administra concomitantemente con otro tratamiento antipsoriásico sistémico y evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

El tratamiento concomitante con sustancias nefrotóxicas puede incrementar el potencial de reacciones adversas renales.

En casos de diarrea grave o prolongada durante el tratamiento con Skilarence®, es posible que la absorción de otros medicamentos se vea afectada.

Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas fuertes (más del 30 % de alcohol por volumen) en grandes cantidades porque podría incrementar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

No se ha estudiado en que forma la administración de vacunas se puede afectar durante el tratamiento. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación.

CONTROLES A SEGUIR

Previo al inicio del tratamiento se debe realizar un hemograma completo y bioquímica que incluya transaminasas y creatinina. Los posteriores controles se realizarán trimestralmente en condiciones normales. Si se detecta linfopenia de entre $0,7 - 1 \times 10^9/l$ la frecuencia de los controles será mensual hasta que los valores de linfocitos superen los $1 \times 10^9/l$ en dos analíticas seguidas, pasando entonces a la monitorización habitual trimestral.