

Dimethyl fumarate 成分藥品安全資訊風險溝通表

日期：109 年 12 月

藥品成分	Dimethyl fumarate
藥品名稱 及許可證字號	衛生福利部核准含 dimethyl fumarate 成分藥品製劑許可證共 2 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	復發-緩解型多發性硬化症（relapse-remission multiple sclerosis）成人患者之治療（前一年有一次或一次以上復發者）。
藥理作用機轉	Dimethyl fumarate 治療多發性硬化症的作用機轉尚未完全了解。臨床前研究顯示，dimethyl fumarate 的藥效學反應，主要可能是透過活化細胞核轉錄因子（紅血球衍生因子）(Nrf2) 轉錄途徑來調控。Dimethyl fumarate 已顯示可提升病人的 Nrf2 相關之抗氧化基因表現 (Nrf2-dependent antioxidant genes)（例如 NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1；[NQO1]）。
訊息緣由	2020/11/12 歐盟 EMA 發布致醫療人員函（direct healthcare professional communication, DHPC），提醒醫療人員及民眾注意，曾接獲使用含 dimethyl fumarate 成分藥品之病人於輕度淋巴球減少（lymphopenia）情況下，發生進行性多灶性白質腦病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）之不良反應通報案例，故更新該成分藥品之使用建議以降低 PML 風險。 網址： https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/tecfidera-dimethyl-fumarate-updated-recommendations-light-cases-progressivemultifocal_en.pdf
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行性多灶性白質腦病（PML）是一種由 JC 病毒（John-Cunningham virus, JCV）伺機性感染所引發之嚴重疾病，可能導致死亡或嚴重失能，其危險因子包含免疫系統改變或減弱。 2. 在超過 475,000 名使用含 dimethyl fumarate 成分藥品治療之病人中，有 11 名個案發生 PML 之不良反應，這些病人都被發現其絕對淋巴球計數（absolute lymphocyte count, ALC）減少，其中 3 案是為輕度淋巴球減少，8 案為中至重度淋巴球減少，而淋巴球減少是導致 PML 發生之危險因子。 3. 歐盟 EMA 鑑於病人於輕度淋巴球減少（淋巴球計數 $\geq 0.8 \times 10^9/L$ 且低於正常值下限）情況下亦出現 PML 之不良反應，故更新該成分藥品使用建議如下： <ul style="list-style-type: none"> ● 含 dimethyl fumarate 成分藥品禁止使用於疑似或確診為 PML 的病人。 ● 若病人有重度淋巴球減少（淋巴球計數 $< 0.5 \times 10^9/L$）的情形，不應使用含 dimethyl fumarate 成分藥品進行治療。 ● 若病人的淋巴球計數低於正常範圍，在開始使用該成分藥品治療前應先對於可能的原因完成徹底的評估。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 對於重度淋巴球減少（淋巴球計數 $< 0.5 \times 10^9/L$）持續超過 6 個月的病人，應停用含 dimethyl fumarate 成分藥品。 ● 若確認病人發生 PML，須永久停用含 dimethyl fumarate 成分藥品。
	<p>◎ 食品藥物管理署說明：</p> <p>一、經查，我國核准含 dimethyl fumarate 成分藥品許可證共 2 張，許可證持有商為衛采製藥股份有限公司，其現行中文仿單刊載如下，惟未刊載「Dimethyl fumarate 禁用於疑似或確認為 PML 的病人」等。</p> <p>(一)「特殊警語和使用注意事項」：</p> <p>1. 血液/實驗室檢驗：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 接受 Tecfidera 治療的病人可能發展為嚴重的長期淋巴細胞減少。 (2) 開始使用 Tecfidera 治療前，必須做完現時的全血細胞計數檢查-包含淋巴細胞。如果淋巴細胞計數被發現低於正常範圍，在開始使用 Tecfidera 治療前，應先對於可能的原因完成徹底的評估。 (3) 開始治療後，每三個月必須做包含淋巴細胞的全血細胞計數檢查。對於淋巴細胞計數低於 $0.5 \times 10^9/L$ 持續超過 6 個月的病人，應考慮中斷 Tecfidera 治療。 (4) 如果儘管淋巴細胞計數持續低於 $0.5 \times 10^9/L$ 而仍繼續治療，建議提高警覺。淋巴細胞計數應被密切關注直到病人復元。在病人復元且缺少其它可供選擇的治療方式時，是否要在治療中止之後重新開始 Tecfidera 的治療，應根據臨床判斷來做決定。應評估淋巴細胞計數大於或等於 $0.5 \times 10^9/L$ 且低於 $0.8 \times 10^9/L$ 達 6 個月以上之患者利益/風險。 <p>2. 進行性多灶性白質腦病 (PML)：在中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下，PML 案例曾發生於含 dimethyl fumarate 成分藥品以及其它含有 fumarates 的藥品。</p> <p>3. 感染：如果治療持續於中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下，不可排除會有包含進行性多灶性白質腦病 (PML) 等同機性感染的風險。</p> <p>(二)「不良反應」刊載「進行性多灶性白質腦病 (PML)：頻率未知」及「PML 曾發生於中度至嚴重長期淋巴細胞減少的情況下」。</p> <p>二、本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。</p> <p>◎ 醫療人員應注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 開始使用含 dimethyl fumarate 成分藥品治療前，必須做完現時的全血細胞計數檢查-包含淋巴細胞。如果淋巴細胞計數被發現低於正常

範圍，在開始使用 Tecfidera 治療前，應先對於可能的原因完成徹底的評估。

2. 於開始治療後，每三個月必須做包含淋巴細胞的全血細胞計數檢查。**對於淋巴細胞計數低於 $0.5 \times 10^9/L$ 持續超過 6 個月的病人，應考慮中斷治療。**
3. 如果儘管淋巴細胞計數持續低於 $0.5 \times 10^9/L$ 而仍繼續治療，建議提高警覺。若病人的淋巴球計數持續大於或等於 $0.5 \times 10^9/L$ 且低於 $0.8 \times 10^9/L$ 超過 6 個月，建議重新評估其臨床效益及風險。
4. 當病人出現疑似為 PML 的症狀或徵候時，應停用含 dimethyl fumarate 成分藥品並進行適當的診斷評估；若確認病人發生 PML，建議永久停用該成分藥品。
5. 應告知病人含 dimethyl fumarate 成分藥品可能會發生 PML 風險，並指導病人若出現任何神經學障礙相關的症狀或徵候，例如單側身體無力、遲緩、視覺、認知或記憶變化、方向感混淆及人格改變持續數天以上等，應立即回診尋求醫療協助。另建議病人可告知伴侶或照護者有關正在接受的治療，因為他們可能會注意到病人本身沒有意識到的症狀。

◎ **病人應注意事項：**

1. 若您或您的照護對象於用藥後出現任何可能為神經學障礙的相關徵候或症狀，例如新的或惡化的單側身體無力、遲緩、視覺、認知或記憶變化、方向感混淆及人格改變持續數天以上等，請立即回診尋求醫療協助。
2. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。