

Riktlinje för sjukvårdspersonal

Säkerhetsinformation för Skilarence®

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till *Läkemedelsverket Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se* Biverkningar ska också rapporteras till Almirall på telefon: +45 70257575 eller via e-post: info.nordic@almirall.com

Information om denna riktlinje

Denna riktlinje är avsedd att informera sjukvårdspersonal om risken för allvarliga infektioner, huvudsakligen opportunistiska infektioner så som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som förknippas med användning av Skilarence, och för att ge vägledning om hur man minimerar och hanterar denna risk genom lämplig övervakning av avvikande antal lymfocyter och leukocyter.

Skilarence (dimetylfumarat) är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk läkemedelsbehandling.

Ytterligare information om dosering, effekt och säkerhet för Skilarence finns i produktresumén.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML är en sällsynt, opportunistisk virusinfektion i centrala nervsystemet¹, som kännetecknas av progressiv inflammation och demyelinisering av den vita hjärnsubstansen på flera ställen². PML uppkommer p.g.a. återaktivering av John Cunningham-viruset (JC-virus), ett humant polyomavirus¹. De flesta människor har exponerats för JC-viruset under sin livstid och infektionen inträffar oftast under de första årtiondena i livet.

Typiska symtom som förknippas med PML kan inkludera progressiv svaghet i ena sidan av kroppen, klumpighet i armar och ben, synrubbingar, förändringar i tankeförmåga eller minne och orienteringsförmåga, vilket kan leda till förvirring och personlighetsförändringar³.

Allvarlighetsgrad, svårighetsgrad och reversibilitet av PML

PML är en svår, livshotande sjukdom. Prognosen förbättras märkbart i fall där immunmodulation kan stoppas, men betydande permanenta neurologiska brister är fortfarande sannolika⁴.

Riskfaktorer för PML

PML orsakas av en kombination av faktorer. En tidigare JCV-infektion anses vara en förutsättning för att utveckla PML. Riskfaktorer inkluderar följande:

- tidigare immunsuppressiv behandling³
- ihållande måttlig eller svår lymfopeni^{3,8}
- samtidiga sjukdomar som påverkar immunsystemet, modifierar dess funktionsförmåga eller orsakar immunsuppression (som HIV/AIDS, maligna blodsjukdomar och vissa immunmedierade sjukdomar som sarkoidos och SLE)^{2,9}
- genetiska faktorer eller miljöfaktorer³

Förekomst och tid till utbrytning

PML är vanligtvis en opportunistisk infektion som nästan alltid utvecklas i samband med försvagat eller bristande immunförsvar. Trots att seroprevalensen för JCV ökar med åldern och uppnår 90 % hos vuxna, är PML är en sällsynt sjukdom^{10,11}. Hos patienter med immunmedierade inflammatoriska sjukdomar (reumatoid artrit, psoriasisartrit, psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, ankyloserande spondylit och inflammatorisk tarmsjukdom) och utan ytterligare riskfaktorer för PML (t.ex. HIV/AIDS eller maligniteter), är den rapporterade förekomsten cirka 0,2 fall per 100 000 patienter². Bland riskgrupper är förekomsten högst hos HIV patienter, med rapporter om 0,8 fall per 1 000 personår¹².

Ökad risk för PML har förknippats med flera läkemedel^{5,6}. Enligt publicerade data hade patienter som utvecklade PML under behandling med fumarsyraestrar (FAE) för psoriasis fått FAE under minst 1,5 år innan de utvecklade PML. Medianlängden på FAE-behandling var 3 år och mediantiden för lymfopeni var 2 år⁸.

Vid tidpunkten för godkännande av Skilarence hade inga fall av PML rapporterats i kliniska prövningar med Skilarence⁷, men PML har inträffat under behandling med andra FAE för psoriasis¹ och multipel skleros (MS, med en uppskattad frekvens på 1,07 fall per 100 000 personår efter marknadsintroduktionen)¹³.

Efter godkännande erhölls två enstaka PML-fall hos patienter äldre än 70 år som behandlades med Skilarence, ett med måttlig lymfopeni och tidigare behandling med FAE i 8 år¹¹.

Patientövervakning

Specifika blodövervakningsrekommendationer för Skilarence

Skilarence kan minska antalet leukocyter och lymfocyter³. För att minska risken för svåra infektioner och PML bör en aktuell fullständig blodbild (inklusive differentialräkning) vara tillgänglig innan behandling med Skilarence inleds. Behandling bör inte inledas om leukopeni <3,0x10⁹/l, lymfopeni <1,0x10⁹/l eller andra patologiska provresultat identifieras³.

Under behandling ska en fullständig blodbild med differentialräkning utföras var tredje månad³. Blodövervakning ska utföras oftare och behandlingen ska avslutas under följande omständigheter:

	Var 3:e månad	Om laboratorieresultaten motsvarar	Åtgärd
Lymfocyter		≥0,7x10 ⁹ celler/l och <1,0x10 ⁹ celler/l	Övervakning varje månad (tills värdena är ≥1,0x10 ⁹ celler/l i 2 tester i följd)
		< 0,7x10 ⁹ celler/l	Avsluta behandlingen om laboratorieresultatet bekräftas i det andra blodprovet
Leukocyter		< 3,0x10 ⁹ celler/l	Avsluta behandlingen

Ytterligare information finns i produktresumén. Lymfocyter och leukocyter ska övervakas baserat på en fullständig blodbild inklusive differentialräkning.

Patienter som utvecklar lymfopeni, leukopeni eller andra hematologiska sjukdomar ska övervakas efter avbruten behandling tills deras blodbild har återgått till normalintervallet³.

Neurologisk patientövervakning

Patienter som utvecklar lymfopeni och leukopeni bör övervakas för tecken och symtom på opportunistiska infektioner, särskilt de som liknar PML. Typiska tecken och symtom som förknippas med PML varierar och inkluderar progressiv svaghet i ena sidan av kroppen eller klumpighet i armar och ben, synrubbningar och förändringar i tankeförmåga, minne och orienteringsförmåga, vilket leder till förvirring och personlighetsförändringar³.

Vad du bör informera dina patienter om

- Informera patienten om att i mycket sällsynta fall så har en del patienter som tar Skilarence eller liknande läkemedel fått en allvarlig hjärninfektion som kallas PML.
- Anvisa patienten om att kontakta sin läkare omedelbart om de upplever några tecken eller symtom på PML som exempelvis: minnesförlust, tankesvårigheter, problem med att gå, svaghet i ena sidan av kroppen, förvirring, personlighetsförändringar och/eller synbortfall.
- Förklara att blodprov ska utföras regelbundet under behandlingen och påminn dem om vikten av att komma på alla inplanerade besök.

Vad du ska göra om du misstänker PML

Avsluta behandlingen med Skilarence omedelbart om du misstänker PML. Patienten ska hänvisas till en neurolog eller annan relevant specialist så att ytterligare lämpliga neurologiska och radiologiska undersökningar kan utföras³.

Vad du ska göra om andra opportunistiska infektioner inträffar

Andra opportunistiska infektioner kan också inträffa under behandling med Skilarence. Om en patient utvecklar en infektion ska du överväga att avbryta behandlingen med Skilarence och nyttan och riskerna bör utvärderas på nytt innan behandlingen återupptas³.

Referenser

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. Almirall S. A. Skilarence gastro-resistant tablets Summary of Product Characteristics. <http://www.emea.europa.eu>
4. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. Nat Rev Neurol. 2010 Dec;6(12):667-79. doi: 10.1038/nrneurol.2010.164. PMID: 21131916
5. Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. Journal of Neurology. 2016;263(10):2004-2021
6. Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Motola D. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. CNS Drugs. 2015;29(10):879-91. doi: 10.1007/s40263-015-0286-3
7. Mrowietz U, Szepietowski J, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm® and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2016
8. 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
9. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Sep 25;6(6): e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618
10. 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
11. 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
12. Casado JL, Corral I, García J, et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33:2. doi: 10.1007/s10096-013-1941-6
13. 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