

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 tlf.: +45 70257575 eller via mail: info.nordic@almirall.com

Information om denna riktlinje

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

Skilarence® (dimetylfumarat) är indicerat för behandling av måttlig till allvarlig 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 ställen.² PML uppkommer p.g.a. återaktivering av John Cunningham-viruset (JC-virus), ett humant polyomavirus.¹ De flesta människor har exponerats för JC under sin livstid och smittan inträffar oftast under de första årtiondena i livet.

Typiska symtom som förknippas med PML kan inkludera progressiv svaghet i ena sidan av kroppen, eller klumpighet i armar och ben, synrubbingar och förändringar i tankeförmåga, minne och orienteringsförmåga, vilka leder till förvirring och personlighetsförändringar.³

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 sannolika.⁴

Riskfaktorer för PML

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

- Tidigare immunosuppressiv behandling³
- Ihållande måttlig eller allvarlig lymfopeni^{3,5}
- Samtidiga sjukdomar som påverkar immunsystemet och orsakar immunosuppression eller ändrar immunsystemets funktionsförmåga (som HIV/AIDS, maligna blodsjukdomar och vissa immunmedierade sjukdomar som sarkoidos och SLE)³
- Genetiska faktorer eller miljöfaktorer³

Förekomst och tid till utbrytning

PML är en sällsynt sjukdom. Trots att ungefär 50–80 % av vuxna har serologiska tecken på tidigare exponering av JC-virus, så är förekomsten av PML mycket låg.^{5,6} Hos friska vuxna är förekomsten av PML under 3 fall per miljon personår⁷. PML är vanligtvis en opportunistisk infektion som nästan alltid utvecklas i samband med försvagat eller bristande immunförsvar. 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. humant immunbristvirus eller maligniteter), är förekomsten cirka 0,2 fall per 100 000 patienter.² Bland riskgrupper är förekomsten högst hos HIV-patienter, med rapporter om 1,3 fall per 1000 personår, och hos andra riskgrupper är förekomsten är mycket lägre.⁸

Förutom fumarsyraestrar (fumaric acid ester, FAE) har PML förknippats med ett antal andra läkemedel.^{9,10} Precis hur stor risk för PML som behandling med FAE innebär är fortfarande okänt, eftersom få fall har rapporterats och studier som utvärderar förekomsten av PML hos dessa patienter inte är tillgängliga.

Vid tidpunkten för godkännande av Skilarence® hade inga fall av PML rapporterats i kliniska prövningar¹¹ med Skilarence®, men PML har inträffat under behandling med andra FAE för psoriasis¹ och multipel skleros (MS).^{12,13,14,15}

Enligt publicerade data hade patienterna som utvecklade PML under tiden som de behandlades med FAE för psoriasis fått FAE i minst 1,5 år innan de utvecklade PML: Medianlängden på FAE-behandling var 3 år och mediantiden till lymfopeni var 2 år.¹

Patientövervakning

Specifika blodövervakningsrekommendationer för Skilarence®

Skilarence® kan minska antalet leukocyter och lymfocyter.³ För att minska risken för allvarliga infektioner och PML bör en aktuell fullständig blodbild (inklusive differentialräkning) vara tillgänglig innan behandling med Skilarence® inleds. Behandling bör inte inledas om leukopeni $<3,0 \times 10^9/l$, lymfopeni $<1,0 \times 10^9/l$ eller andra patologiska provresultat identifieras.³

Under behandling ska en fullständig blodbild med differential räkning utföras var tredje månad.³
Kontrollering av blodbild ska göras oftare och behandlingen ska avslutas under följande omständigheter:

	Var 3:e månad	Om laboratorieresultaten motsvarar	Åtgärd
Lymfocyter	✓	$\geq 0,7 \times 10^9$ celler/l och $< 1,0 \times 10^9$ celler/l	Övervakning varje månad (tills värdena är $\geq 1,0 \times 10^9$ celler/l i 2 tester i följd)
		$< 0,7 \times 10^9$ celler/l	Avsluta behandlingen om laboratorieresultatet bekräftas i det andra blodprovet
Leukocyter	✓	$< 3,0 \times 10^9$ celler/l	Avsluta behandlingen

Ytterligare information finns i SMPC.

Lymfocyter och leukocyter ska övervakas baserat på ett fullständig blodkroppsräkning (inkluderande differential- och trombocyträkning).

Patienter som utvecklar lymfopeni, leukopeni eller andra hematologiska sjukdomar ska övervakas efter avbruten behandling tills deras blodbild har återgått till normalintervallet.³

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 mycket och inkluderar progressiv svaghet i ena sidan av kroppen eller klumpighet i armar och ben, synrubbingar och förändringar i tankeförmåga, minne och orienteringsförmåga, vilka leder till förvirring och personlighetsförändringar.³

Vad du bör informera dina patienter om

- Informera patienten om att i mycket sällsynta fall så har en del patienter som tagit liknande produkter fått en allvarlig infektion som heter 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 och/eller synbortfall.
- Förklara att blodprov ska utföras innan och 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 neurologiska och radiologiska undersökningar kan utföras.³

Vad du ska göra om andra opportunistiska infektioner inträffar

Andra opportunistiska infektioner kan också inträffa. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska du överväga att avbryta behandlingen med Skilarence® och riskerna/fördelarna bör utvärderas på nytt innan behandlingen återupptas.³

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.ema.europa.eu>
4. Bruce Brew, Nicholas Davies, *et al*. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):673.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Amend KL, Turnbull B, Foske4 N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332
9. 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
10. 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
11. Mrowietz U, Szepletowski 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.
12. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with Multiple Sclerosis treated with Dimethyl Fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e274.
13. 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
14. 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.
15. Rosenkranz T, Novas, M, Terbord, C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *NEJM*. 2015;372:1476-78.
16. 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