

Retningslinje for helsepersonell

Sikkerhetsinformasjon for Skilarence[®]

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. *Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema ligger på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. I tillegg kan bivirkninger rapporteres inn til Almirall på tlf.: +45 70257575 eller via e-mail: info.nordic@almirall.com*

Om denne retningslinjen

Denne retningslinjen skal informere helsepersonell om risikoen for alvorlige infeksjoner, hovedsakelig opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), forbundet med bruk av Skilarence[®] og gi veiledning om hvordan slik risiko kan minimeres og håndteres gjennom egnet overvåkning av lymfocytt- og leukocytall-avvik.

Skilarence[®] (dimetylfumarat) er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.

Ytterligere informasjon om dosering, effekt og sikkerhet av Skilarence[®] er tilgjengelig i preparatomtalen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en sjelden, opportunistisk virusinfeksjon i sentralnervesystemet¹ preget av progressiv betennelse og demyelinering av hjernens hvite substans på flere steder.² PML oppstår på grunn av reaktivering av John Cunningham-viruset (JCV), et humant polyomavirus.¹ Folk flest har blitt utsatt for JCV i løpet av livet, og infeksjon oppstår vanligvis i løpet av livets første tiår.

Typiske symptomer assosiert med PML kan inkludere progressiv svakhet på én side av kroppen eller klumsethet i lemmene, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, minne og orientering, noe som fører til forvirring og personlighetsforandringer.³

Alvorlighetsgrad, grad og reverserbarhet av PML

PML er en alvorlig livstruende sykdom. Prognosen forbedres merkbart i tilfeller der immunmodulering kan stoppes, selv om betydelige varige nevrologiske mangler fortsatt er sannsynlige.⁴

Risikofaktorer for PML

PML er sannsynligvis forårsaket av en kombinasjon av faktorer. En tidligere infeksjon med JCV regnes som en forutsetning for utvikling av PML. Risikofaktorer inkluderer følgende:

- Tidligere immunsuppressiv behandling³
- Vedvarende moderat eller alvorlig lymfopeni^{3,16}
- Samtidige sykdommer som påvirker immunsystemet og induserer immunsuppresjon eller modifierer immunsystemets evne til å fungere (inkludert HIV/AIDS, ondartede hematologiske tilstander og visse immunmedierte sykdommer, som sarkoidose og systemisk lupus erythematosus)³
- Genetiske eller miljømessige faktorer³

Frekvens og tid til oppstart

PML er en sjelden tilstand. Til tross for at ca. 50–80 % av voksne har serologisk bevis på tidligere eksponering for JCV, er forekomsten av PML svært lav.^{5,6} Hos friske voksne er forekomsten av PML under 3 tilfeller per million personår.⁷ PML er vanligvis en opportunistisk infeksjon som nesten alltid utvikles i sammenheng med en immunsupprimert/immunkompromittert pasient. Hos pasienter med immunmedierte inflammatoriske tilstander (revmatoid artritt, psoriasisartritt, psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, ankyloserende spondylitt og inflammatorisk tarmsykdom) og uten tilleggsrisikofaktorer for PML (f.eks. humant immunsviktvirus eller malignitet) er forekomsten ca. 0,2 tilfeller per 100 000 pasienter.² Blant risikopopulasjoner er forekomsten høyest hos pasienter infisert med HIV, med rapporter om 1,3 tilfeller per 1000 personår, forekomsten er mye lavere blant andre risikopopulasjoner.⁸

PML har vært relatert til en rekke legemidler, i tillegg til fumarsyreester (fumaric acid ester, FAE).^{9,10} Den presise risikostørrelsen for PML knyttet til FAE-behandling er ennå ikke kjent, siden få tilfeller er rapportert, og studier som vurderer forekomsten av PML hos disse pasientene ikke er tilgjengelige.

På tidspunktet for godkjenning av Skilarence®, hadde ingen tilfeller av PML blitt rapportert i kliniske studier¹¹ som involverte Skilarence®, men PML har forekommet under behandling med andre FAE-er mot psoriasis¹ og multippel sklerose (MS).^{12,13,14,15}

De pasientene som utviklet PML ved behandling med FAE mot psoriasis hadde, ifølge publiserte data, fått FAE i en minimumsperiode på 1,5 år før utvikling av PML: Median FAE-behandlingsvarighet var 3 år og medianvarighet til lymfopeni var 2 år.¹

Pasientovervåking

Spesifikke blodovervåkningsanbefalinger for Skilarence®

Skilarence® kan redusere leukocyt- og lymfocytallet.³ For å minimere risikoen for alvorlige infeksjoner og PML, bør en ny fullstendig blodtelling (herunder differensialtelling) være tilgjengelig før oppstart av behandling med Skilarence®. Behandlingen skal ikke initieres hvis leukopeni $<3,0 \times 10^9/l$, lymfopeni $<1,0 \times 10^9/l$ eller andre patologiske resultater identifiseres.³

Under behandling skal en fullstendig blodtelling med differensialtelling utføres hver 3. måned.³ Blodovervåkningsfrekvensen bør økes, og behandlingen bør avbrytes under følgende forhold:

	Hver 3. måned	Dersom prøvesvar tilsvarer	Tiltak
Lymfocytter	☑	$\geq 0,7 \times 10^9$ celler/l men $< 1,0 \times 10^9$ celler/l	Månedlig overvåking (inntil verdier $\geq 1,0 \times 10^9$ celler/l ved 2 påfølgende prøver)
		$< 0,7 \times 10^9$ celler/l	Avbryt behandling hvis prøvesvar bekreftes ved neste prøve
Leukocytter	☑	$< 3,0 \times 10^9$ celler/l	Avbryt behandling

Ytterligere informasjon finnes i preparatomtale.

Lymfocytter og leukocytter overvåkes basert på full blodtelling, inkludert differensialtelling.

Pasienter som utvikler lymfopeni, leukopeni eller andre hematologiske lidelser, skal overvåkes etter å ha avsluttet behandlingen inntil blodtellingen har gått tilbake til normalområdet.³

Nevrologisk pasientovervåking

Pasienter som utvikler lymfopeni og leukopeni bør overvåkes for tegn og symptomer på opportunistiske infeksjoner, spesielt hvis de tyder på PML. Typiske tegn og symptomer assosiert med PML er mangfoldige og inkluderer progressiv svakhet på én side av kroppen eller klumsethet i lemmene, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, minne og orientering, noe som fører til forvirring og personlighetsforandringer.³

Hva skal man fortelle pasientene

- Informer pasienten om at i svært sjeldne tilfeller har enkelte pasienter som har tatt lignende legemidler fått en alvorlig hjerneinfeksjon kalt PML.
- Informer pasientene om øyeblikkelig å kontakte sin lege dersom de opplever tegn eller symptomer som tyder på PML, for eksempel: minnetap, vanskeligheter med tankegang, vanskeligheter med å gå og/eller synstap.
- Forklar at blodprøver bør utføres før behandlingen og regelmessig under behandlingen og minn dem om viktigheten av å komme til alle planlagte avtaler.

Hva man skal gjøre hvis PML mistenkes

Hvis det mistenkes PML, skal behandlingen med Skilarence® stoppes umiddelbart. Pasienten bør henvises til en nevrolog eller annen relevant spesialist slik at ytterligere egnede nevrologiske og radiologiske undersøkelser kan gjennomføres.³

Hva man skal gjøre hvis andre opportunistiske infeksjoner oppstår

Andre opportunistiske infeksjoner kan også oppstå. Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør utsettelse av behandling med Skilarence® vurderes, og fordeler og risiko bør vurderes på nytt før behandlingen startes igjen.³

Referanser

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. www.felleskatalogen.no
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, 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.
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