

Vejledning til sundhedspersonale

Sikkerhedsinformation for Skilarence® (dimethylfumarat)

Indberetning af formodede bivirkninger er vigtig, når et lægemiddel er godkendt. Dette muliggør løbende overvågning af fordele/risici-forholdet for lægemidlet.

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S.
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Bivirkninger kan også indberettes til Almirall på tlf.: 70257575 eller via e-mail: info.nordic@almirall.com

Om denne vejledning

Denne vejledning har til formål at informere sundhedspersonale om risikoen for alvorlige infektioner, primært opportunistiske infektioner som f.eks. progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), der er forbundet med brugen af dimethylfumarat. Desuden er formålet også at vejlede om, hvordan denne risiko kan minimeres og styres via passende overvågning af lymfocyt- og leukocyttællingsabnormiteter.

Dimethylfumarat er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne med behov for systemisk lægemiddelbehandling.

Se produktresuméet for yderligere oplysninger om dosering, effekt og sikkerhed af dimethylfumarat.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en sjælden, opportunistisk virusinfektion i centralnervesystemet¹, der kendetegnes ved progressiv inflammation og demyelinisering af den hvide substans flere steder i hjernen². PML opstår pga. reaktivering af John Cunningham viruset (JCV), et humant polyomavirus¹. De fleste mennesker har været udsat for JCV, og infektion forekommer hyppigst i de første 10-20 leveår.

De typiske symptomer forbundet med PML kan være progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsede bevægelser af ekstremiteter, synsforstyrrelser samt tanke-, hukommelses- og orienteringsændringer, der fører til forvirring og personlighedsændringer³.

Alvorlighed, sværhedsgrad og reversibilitet af PML

PML er en alvorlig, livstruende sygdom. I tilfælde, hvor immunmodulering kan stoppes, forbedres prognosen betydeligt, selvom væsentlige permanente neurologiske mangler fortsat er mulige⁴.

Risikofaktorer for PML

PML skyldes sandsynligvis en kombination af faktorer. En tidligere infektion med JCV anses som en forudsætning for at udvikle PML. Risikofaktorer inkluderer følgende:

- Tidligere immunosuppressiv behandling³
- Vedvarende moderat eller svær lymfopeni^{3,8}
- Samtidige lidelser, der påvirker immunsystemet og fremkalder immunsuppression eller ændrer immunsystemets evne til at fungere (herunder HIV/AIDS, maligne hæmatologiske-tilstande samt visse immunmedierede sygdomme, som f.eks. sarkoidose og systemisk lupus erythematosus)^{2,9}
- Genetiske eller miljømæssige faktorer³

Hyppighed og tid til udbrud

PML er normalt en opportunistisk infektion, som næsten altid udvikles ifm. en immunsvækket/-kompromitteret patient. Selvom JCV seroprævalens stiger med alder og når op på 90 % blandt voksne, forbliver PML en sjælden tilstand^{10,11}. Hos patienter med immunmedierede inflammatoriske sygdomme (rheumatoid arthritis, psoriatisk arthritis, psoriasis, juvenil idiopatisk arthritis, ankyloserende spondylitis og inflammatorisk tarmsygdom) og uden yderligere risikofaktorer for PML (f.eks. HIV/AIDS eller malignitet) er forekomsten ca. 0,2 tilfælde pr. 100.000 patienter². Blandt risikopopulationer er forekomsten højest hos patienter, som er HIV-smittede, med indberetninger om 0,8 tilfælde pr. 1.000 personår¹².

Øget risiko for PML er blevet relateret til en række lægemidler^{5,6}. Ifølge publicerede data havde patienterne, som udviklede PML, mens de blev behandlet med fumarsyrestre (FAE’er) for psoriasis, fået FAE’er i mindst 1,5 år, før de udviklede PML: Median FAE-behandlingstiden var 3 år, og median varigheden til lymfopeni var 2 år⁸.

På tidspunktet for Skilarences godkendelse, var der ikke indberettet tilfælde af PML i kliniske studier med Skilarence⁷, men PML er set ifm. med behandling med andre FAE’er for psoriasis¹ og multipel sklerose (MS) med en estimeret ratio på 1,07 pr. 100.000 patientårs behandling¹³.

Tilfælde af PML er blevet rapporteret postmarketing af Skilarence. Disse tilfælde er rapporteret hos patienter over 70 år, der er blevet behandlet med Skilarence, og en case med associeret moderat lymfopeni og tidligere behandling med FAE’er i 8 år¹¹.

Patientovervågning

Særlige anbefalinger for overvågning af blodværdier for Skilarence

Dimethylfumarat kan reducere leukocyt- og lymfocytta³. For at mindske risikoen for alvorlige infektioner og PML bør der foreligge en komplet blodtælling (inkl. differentialtælling), inden behandling med dimethylfumarat påbegyndes. Behandling bør ikke påbegyndes, hvis leukopeni <3,0x10⁹/l, lymfopeni <1,0x10⁹/l eller andre patologiske resultater identificeres³.

Under behandlingen skal der udføres en komplet blodtælling med differentialtælling hver 3. måned³. Frekvensen for overvågning af blodværdier bør øges, og behandlingen stoppes under følgende omstændigheder:

	Hver 3. måned	Hvis laboratorieresultater svarer til	Handling
Lymfocytter		≥0.7x10 ⁹ celler/l og <1.0x10 ⁹ celler/l	Månedlig overvågning (indtil værdierne er ≥1,0x10 ⁹ celler/l i 2 på hinanden følgende prøver)
		<0.7x10 ⁹ celler/l	Stop behandlingen hvis laboratorieresultatet bekræftes i en anden prøve
Leukocytter		<3.0x10 ⁹ celler/l	Stop behandling

Se produktresumeeet for yderligere oplysninger.
Lymfocytter og leukocytter monitoreres baseret på en fuld blodtælling inkl. differentialtælling.

Patienter, der udvikler lymfopeni, leukopeni eller andre hæmatologiske forstyrrelser, bør overvåges efter behandlingsstop, indtil deres blodtal er normale igen³.

Neurologisk patientovervågning

Patienter, der udvikler lymfopeni og leukopeni, bør overvåges for tegn og symptomer på opportunistiske infektioner, især hvis der er tegn på PML. Typiske tegn og symptomer forbundet med PML er meget forskellige og inkluderer tiltagende svaghed i den ene side af kroppen eller klodsede bevægelser af ekstremiteter, synsforstyrrelser samt ændringer i tænkemåde, hukommelse og orientering, der fører til forvirring og personlighedsændringer³.

Hvad skal du fortælle dine patienter

- Informer patienten om, at enkelte patienter, der får dimethylfumarat eller lignende produkter, i meget sjældne tilfælde har fået en alvorlig hjerneinfektion, der hedder PML.
- Bed patienten om at kontakte lægen øjeblikkeligt, hvis han eller hun oplever tegn eller symptomer, der kan tyde på PML, f.eks. hukommelsestab, problemer med at tænke, vanskeligt ved at gå, svaghed i den ene side af kroppen, føler sig konfus, personlighedsændringer og/eller synstab.
- Forklar, at der bør tages blodprøver før og regelmæssigt under behandlingen, og mind om vigtigheden af at møde op til alle planlagte aftaler.

Hvad gør man, hvis der er mistanke om PML

Hvis der er mistanke om PML, skal behandling med dimethylfumarat straks stoppes. Patienten skal henvises til en neurolog eller anden relevant specialist så yderligere relevante neurologiske og radiologiske undersøgelser kan udføres³.

Hvad gør man i tilfælde af andre opportunistiske infektioner?

Andre opportunistiske infektioner kan også forekomme. Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, bør det overvejes at stoppe behandlingen med dimethylfumarat, og revurdere fordele og risici, før behandlingen genoptages³.

Referencer

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