

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Pokyny pro odbornou zdravotní péči

Bezpečnostní informace týkající se přípravku Skilarence[®] (dimethyl-fumarát)

Hlášení podezření na nežádoucí reakce po registraci léčivého přípravku je důležité. Díky tomu je možné sledovat celkové přínosy/rizika léčivého přípravku.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Nežádoucí reakce by měly být hlášeny také společnosti EGIS Pharmaceuticals PLC na +420 227 129 112 nebo farmakovigilance@egispraha.cz.

O těchto pokynech

Účelem těchto pokynů je informovat odborné zdravotnické pracovníky o riziku závažných infekcí – především oportunních infekcí, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – v souvislosti s užíváním přípravku Skilarence[®] a pomoci s tím, jak minimalizovat a zvládat riziko náležitým sledováním anomálií v množství lymfocytů a leukocytů.

Skilarence[®] (dimethyl-fumarát) je určený k léčbě mírné až závažné psoriázy u dospělých pacientů s potřebou systémové léčby.

Další informace o dávkování, účinnosti a bezpečnosti přípravku Skilarence[®] naleznete v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (Summary of Product Characteristics, SmPC).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML je vzácná, oportunní virová infekce centrálního nervového systému¹ charakterizovaná progresivním zánětem a demyelinizací bílé hmoty mozku na mnoha místech.² PML se objevuje v důsledku reaktivace John Cunninghamova viru (JC viru nebo také JCV), lidského polyomaviru.¹ Většina lidí je v průběhu života JC viru vystavena a infekce se objevuje obvykle během prvních desítek let života.

Mezi typické příznaky PML patří progresivní slabost na jedné straně těla nebo nemotornost končetin, porucha zraku a změny myšlení nebo paměti a orientace, které mohou vést ke zmatenosti a změnám osobnosti.³

Závažnost a reverzibilita PML

PML je závažné, život ohrožující onemocnění. V případech, kdy je možné imunomodulaci zastavit, se prognóza výrazně zlepšuje, i když značné a trvalé neurologické deficity jsou stále pravděpodobné.⁴

Rizikové faktory vzniku PML

PML zřejmě způsobuje kombinace faktorů. Předchozí infekce JCV se považuje za předpoklad rozvoje PML. Mezi rizikové faktory patří:

- předchozí imunosupresivní léčba,³
- trvalá mírná nebo závažná lymfopenie,^{3, 16}
- průvodní poruchy, které ovlivňují imunitní systém, mění jeho schopnost správně fungovat nebo vyvolávají imunosupresi (včetně HIV/AIDS, maligních hematologických stavů a určitých imunitou zprostředkovaných onemocnění, jako je sarkoidóza a systémový lupus erythematoses),^{2,17}
- genetické faktory nebo faktory prostředí.³

Četnost výskytu PML a doba k jejímu propuknutí

PML je obvykle oportunní infekce, která se u pacientů téměř vždy rozvine v souvislosti s imunosuprimovaným/imunokompromitovaným pacientem. Přestože se séroprevalence JCV zvyšuje s věkem a u dospělých dosahuje 90 %, PML je vzácný stav s prevalencí 0,2 případů na 100 000 osob v obecné populaci.^{18,19} U pacientů s imunitně zprostředkovanými, zánětlivými onemocněními (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida a zánětlivé střevní onemocnění) a bez dalších rizikových faktorů vzniku PML (např. HIV/AIDS nebo malignita) je hlášená incidence PML asi 0,2 případů na 100 000 pacientů.² Mezi populacemi, které jsou v ohrožení, je incidence PML nejvyšší u pacientů nakažených HIV, kde je hlášeno 0,8 případů na 1 000 osoboroků.²⁰

Zvýšené riziko PML je spojována s několika léky.^{9,10} Podle publikovaných dat byly pacientům s psoriázou, u kterých se během léčby estery kyseliny fumarové (FAE) rozvinula PML, podávány FAE minimálně po dobu 1,5 roku před rozvinutím PML: medián trvání léčby FAE byl 3 roky a medián trvání lymfopenie byl 2 roky.¹⁶

V době schvalování přípravku Skilarence[®] nebyly v klinických studiích hlášeny žádné případy PML¹¹ týkající se přípravku Skilarence[®], PML se ale vyskytla během léčby jinými FAE u pacientů s psoriázou¹ a roztroušenou sklerózou (Multiple Sclerosis, MS, s odhadovanou četností 1,07 případu na 100 000 osoboroků po uvedení na trh).²¹

Po schválení byly přijaty dva izolované případy PML, u pacientů starších 70 let léčených přípravkem Skilarence, jeden s přidruženou středně těžkou lymfopenií a předchozí léčbou FAE po dobu 8 let.¹⁹

Sledování pacientů

Doporučení specifického sledování krve při užívání přípravku Skilarence®

Skilarence může snižovat množství leukocytů a lymfocytů.³ Aby se minimalizovalo riziko závažných infekcí a PML, má být před zahájením léčby přípravkem Skilarence® k dispozici aktuální celkový krevní obraz (včetně diferenciálního rozpočtu). Léčba nemá být zahájena, pokud je leukopenie $<3,0 \times 10^9/l$, lymfopenie $<1,0 \times 10^9/l$ nebo jsou zjištěny jiné patologické výsledky.³

Během léčby se má celkový krevní obraz s diferenciálním rozpočtem provádět každé tři měsíce.³ Četnost sledování krve by se měla zvyšovat a léčba má být přerušena v následujících situacích:

	Každé 3 měsíce	Pokud laboratorní výsledky jsou	Akce
Lymfocyty	√	$0,7 \times 10^9$ buněk/l a $<1,0 \times 10^9$ buněk/l	Měsíční sledování (dokud hodnoty $\geq 1,0 \times 10^9$ buněk/l u dvou po sobě jdoucích testů)
	√	$<0,7 \times 10^9$ buněk/l	Přerušeni léčby pokud jsou laboratorní výsledky potvrzeny druhým testem
Leukocyty	√	$<3,0 \times 10^9$ buněk/l	Přerušeni léčby

Další informace naleznete v SmPC. Lymfocyty a leukocyty se sledují na základě celkového krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem

Pacienti s rozvinutou lymfopenií, leukopenií nebo jinými hematologickými poruchami mají být po přerušeni léčby sledováni, dokud se jejich krevní obraz nevrátí do normálního rozmezí.³

Neurologické sledování pacientů

U pacientů s rozvinutou lymfopenií a leukopenií se mají sledovat známky a příznaky oportunních infekcí, zvláště pokud nasvědčují PML. Typické známky a příznaky PML jsou různorodé a patří mezi ně progresivní slabost na jedné straně těla nebo nemotornost končetin, porucha vidění a změny myšlení, paměti a orientace vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.³

Co pacientovi říct

- Sdělte pacientovi, že velmi vzácně se u některých pacientů, kteří užívali Skilarence® nebo podobné přípravky, vyskytla závažná infekce mozku nazývaná PML.

- Poučte pacienty, aby se okamžitě obrátili na svého lékaře, pokud zaznamenají známky a příznaky nasvědčující PML například: ztráta paměti, problémy s myšlením, potíže s chůzí, slabost na jedné straně těla, zmatenost, změny osobnosti a/nebo ztráta zraku.
- Vysvětlete pacientovi, že během léčby mu mají být pravidelně prováděny krevní testy, a připomeňte mu, že je důležité, aby docházel na všechny domluvené schůzky.

Co dělat v případě podezření na PML

Pokud máte podezření na PML, léčbu přípravkem Skilarence® okamžitě přerušte. Pacienta odešlete k neurologovi nebo jinému příslušnému specialistovi, aby mu udělal další náležitá neurologická a zobrazovací vyšetření.³

Co dělat, pokud se objeví další oportunní infekce

Během léčby přípravkem Skilarence® se mohou objevit také další oportunní infekce. Pokud se u pacienta rozvine infekce, zvažte přerušení léčby přípravkem Skilarence® a před jakýmkoli opětovným zahájením léčby znovu zhodnoťte její přínosy a rizika.³

Odkazy

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.
4. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. 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. 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, Koranik 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
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Dimethyl fumarate_PSUR_2021-03-24 to 2023-03-23