

Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowia

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence® (Dimetylu fumaran)

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest bardzo ważne. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka wiążącego się ze stosowaniem produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Reakcje niepożądane należy zgłaszać również do Almirall Sp. z o.o. – przedstawiciela firmy Almirall S.A. telefonicznie pod numerem: (+48) 22 330 02 57 lub pocztą elektroniczną na adres drugsafety.poland@almirall.com.

Informacje dotyczące niniejszych wytycznych

Niniejszy przewodnik ma na celu informowanie fachowych pracowników opieki zdrowia o ryzyku wystąpienia ciężkich zakażeń, głównie zakażeń oportunistycznych, takich jak postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Skilarence®, a także przedstawienie wskazówek odnośnie minimalizowania tego ryzyka i zarządzania nim poprzez odpowiednie monitorowanie nieprawidłowości dotyczących liczby limfocytów i leukocytów.

Produkt leczniczy Skilarence® (Dimetylu fumaran) jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, wymagających terapii ogólnoustrojowej.

Więcej informacji na temat dawkowania, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence® zawiera Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML)

PML to rzadkie oportunistyczne zakażenie wirusowe ośrodkowego układu nerwowego¹, charakteryzujące się rozsiałym postępującym zapaleniem i demielinizacją istoty białej mózgu.² PML występuje na skutek reaktywacji wirusa Johna Cunninghama (wirusa JC), ludzkiego poliomawirusa¹. Większość osób jest w swoim życiu narażona na kontakt z wirusem JC, a zakażenie zazwyczaj występuje w pierwszych dekadach życia.

Typowe objawy związane z PML mogą obejmować postępujący niedowład połowiczy, zaburzenia koordynacji kończyn, zaburzenia widzenia oraz zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości.³

Ciężkość, nasilenie i odwracalność PML

PML to ciężka, zagrażająca życiu choroba. W przypadkach, gdy terapię immunomodulującą można zatrzymać, prognozy poprawiają się w znaczącym stopniu, choć nadal prawdopodobne jest wystąpienie istotnych, trwałych deficytów neurologicznych.⁴

Czynniki ryzyka wystąpienia PML

PML prawdopodobnie powodowana jest przez kombinację czynników. Uprzednie zakażenie wirusem JC jest uznawane za warunek konieczny wystąpienia PML. Do czynników ryzyka należą:

- Leczenie immunosupresyjne w przeszłości.³
- Uporczywa limfopenia o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.^{3,16}
- Schorzenia współistniejące, które wpływają na układ odpornościowy, wywołując immunosupresję lub modyfikując zdolność układu odpornościowego do działania (w tym HIV/AIDS, złośliwe choroby hematologiczne oraz określone choroby autoimmunologiczne, takie jak sarkoidoza i toczeń rumieniowaty układowy)³.
- Czynniki genetyczne lub środowiskowe.³

Częstotliwość występowania i czas do wystąpienia choroby

PML to rzadkie schorzenie. Mimo iż, u około 50-80% osób dorosłych występują dowody serologiczne na uprzednią ekspozycję na wirus JC, zachorowalność na PML jest bardzo niska^{5,6}. W przypadku zdrowych osób dorosłych zachorowalność na PML wynosi poniżej 3 przypadków na jeden milion osobo-lat⁷. PML to zazwyczaj zakażenie oportunistyczne, które prawie zawsze rozwija się u pacjenta poddanego immunosupresji/z obniżoną odpornością. U pacjentów z autoimmunologicznymi stanami zapalnymi (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz choroba zapalna jelit) oraz przy braku dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia PML (np. ludzki wirus niedoboru odporności lub nowotwór złośliwy) zachorowalność wynosi około 0,2 przypadku na 100 000 pacjentów². W populacjach wysokiego ryzyka zachorowalność jest najwyższa wśród pacjentów z HIV, gdzie zgłasza się 1,3 przypadku na 1000 osobo-lat. Wśród pozostałych populacji wysokiego ryzyka zachorowalność jest o wiele niższa⁸.

Oprócz estru kwasu fumarowego (*fumaric acid ester*, FAE) PML wiąże się ze stosowaniem różnych innych leków^{9,10}. Dokładne ryzyko wystąpienia PML w związku z leczeniem FAE nie jest jeszcze znane, ponieważ zgłoszono tylko kilka przypadków i nie są dostępne badania oceniające zachorowalność na PML u tych pacjentów.

W dniu dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Skilarence® nie zgłoszono żadnych przypadków PML w badaniach klinicznych¹¹ obejmujących stosowanie produktu leczniczego Skilarence®. PML wystąpiła jednak w trakcie leczenia pozostałymi FAE pacjentów z łuszczycą¹ i stwardnieniem rozsianym (*multiple sclerosis*, MS).^{12,13,14,15}

Według opublikowanych danych pacjenci, u których wystąpiła PML podczas leczenia łuszczycy z zastosowaniem FAE, otrzymywali FAE przez co najmniej 1,5 roku przed wystąpieniem PML: średni czas trwania leczenia z zastosowaniem FAE wynosił 3 lata, a średni czas trwania limfopenii wynosił 2 lata.¹

Monitorowanie pacjentów

Specjalne zalecenia dotyczące monitorowania paramentów krwi dla pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Skilarence®

Produkt leczniczy Skilarence może obniżać liczbę leukocytów i limfocytów³. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń oraz PML przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Skilarence® należy wykonać pełną morfologię krwi (z rozmazem). Leczenia nie należy rozpoczynać w przypadku wyniku leukopenii $< 3,0 \times 10^9/l$, limfopenii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub innych patologicznych wyników.³

W trakcie leczenia morfologię krwi z rozmazem należy wykonywać co 3 miesiące.³ W następujących okolicznościach należy zwiększyć częstotliwość monitorowania wyników badania krwi i przerwać leczenie:

	Co 3 miesiące	Jeśli wyniki laboratoryjne wykażą	Działanie
Limfocyty	√	$> 0,7 \times 10^9$ komórek/l i $< 1,0 \times 10^9$ komórek/l	Monitoring comiesięczny (do momentu wystąpienia wartości $\geq 1,0 \times 10^9$ komórek/l w 2 kolejnych badaniach)
	√	$< 0,7 \times 10^9$ komórek/l	Przerwanie leczenia jeśli wyniki laboratoryjne zostaną potwierdzone w drugim badaniu
Leukocyty	√	$< 3,0 \times 10^9$ komórek/l	Przerwanie leczenia

Więcej informacji można znaleźć w ChPL. Limfocyty i leukocyty są monitorowane w oparciu o morfologię z rozmazem.

Pacjentów, u których wystąpi limfopenia, leukopenia lub inne zaburzenia hematologiczne, należy poddać monitorowaniu po przerwaniu leczenia do momentu, gdy wyniki morfologii powrócą do normy.³

Monitorowanie pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi

Pacjentów, u których wystąpi limfopenia i leukopenia, należy poddać monitorowaniu pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń oportunistycznych, w szczególności mogących świadczyć o PML. Typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z PML są zróżnicowane i mogą obejmować postępujący niedowład po jednej stronie ciała, zaburzenia koordynacji kończyn, zaburzenia widzenia oraz zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości³.

Co mówić pacjentom

- Pacjentów należy informować, że w bardzo rzadkich przypadkach u niektórych pacjentów stosujących podobne produkty lecznicze wystąpiło ciężkie zakażenie mózgu zwane PML.
- Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie skontaktował się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML, jak na przykład: utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności z chodzeniem, niedowład jednej strony ciała, dezorientacja, zmiany osobowości i/lub utrata wzroku.
- Należy wyjaśnić, że w trakcie leczenia powinny być regularnie wykonywane badania krwi oraz przypomnieć o znaczeniu obecności na wszystkich umówionych wizytach.

Co robić w razie podejrzenia wystąpienia PML

W przypadku podejrzenia wystąpienia PML należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Skilarence®. Pacjenta należy skierować do lekarza neurologa lub innego stosownego specjalisty w celu wykonania dalszych odpowiednich badań neurologicznych i radiologicznych.³

Co robić w razie wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych

Możliwe jest również wystąpienie innych zakażeń oportunistycznych. Jeśli u pacjenta wystąpi zakażenie, należy rozważyć zawieszenie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Skilarence® i ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed wznowieniem terapii.³

Źródła

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. 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, Korálnik 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