

# Οδηγός για επαγγελματίες υγείας

## Πληροφορίες για την ασφάλεια του Skilarence®

(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

### Πληροφορίες σχετικά με αυτόν τον οδηγό

Σκοπός αυτού του οδηγού είναι να ενημερώσει τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων, κυρίως ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ), που συσχετίζεται με τη χρήση του Skilarence®, καθώς και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης και διαχείρισης αυτού του κινδύνου, μέσω της κατάλληλης παρακολούθησης ανωμαλιών στον αριθμό των λεμφοκυττάρων και των λευκοκυττάρων.

Το Skilarence® (φουμαρικός διμεθυλεστέρας), ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς ψωρίασης κατά πλάκας, σε ενήλικους ασθενείς που χρήζουν συστημικής φαρμακευτικής θεραπείας.

Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση της δόσης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Skilarence® διατίθενται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Η τρέχουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) και το τρέχον Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [https://www.ema.europa.eu/el/documents/product-information/skilarence-epar-product-information\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/el/documents/product-information/skilarence-epar-product-information_el.pdf).

Η τρέχουσα έκδοση του «Οδηγού για επαγγελματίες υγείας» είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: <https://services.eof.gr/human-search/home.xhtm>.

### Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Η ΠΠΛ είναι μια σπάνια, ευκαιριακή ιική λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>1</sup>, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική φλεγμονή και απομυελίνωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου σε διάφορα σημεία.<sup>2</sup> Η ΠΠΛ εκδηλώνεται λόγω της επανενεργοποίησης του ιού John Cunningham (ιός JC), έναν ιό πολυώματος<sup>1</sup>. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν εκτεθεί στον ιό JC κάποια στιγμή της ζωής τους, και η λοίμωξη συνήθως εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων δεκαετιών της ζωής τους.

Συνήθη συμπτώματα που συσχετίζονται με την ΠΠΛ, ενδέχεται να περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και μεταβολές στη σκέψη, τη μνήμη και τον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και σε διαταραχές της προσωπικότητας.<sup>3</sup>

## Σοβαρότητα, βαρύτητα και αναστρεψιμότητα της ΠΠΛ

Η ΠΠΛ είναι μια νόσος βαριάς μορφής, απειλητική για τη ζωή. Σε περιπτώσεις όπου είναι εφικτή η αναστροφή της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, η πρόγνωση βελτιώνεται αξιοσημείωτα, παρά το γεγονός ότι ακόμα είναι πιθανό να εμφανιστούν σημαντικά μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα.<sup>4</sup>

## Παράγοντες κινδύνου για την ΠΠΛ

Η ΠΠΛ προκαλείται πιθανότατα από έναν συνδυασμό παραγόντων. Η ύπαρξη προηγούμενης λοίμωξης από τον JCV θεωρείται προϋπόθεση για την ανάπτυξη της ΠΠΛ. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.<sup>3</sup>
- Εμμένουσα μέτρια ή βαριά λεμφοπενία.<sup>3,16</sup>
- Συνυπάρχουσες διαταραχές που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα επάγοντας ανοσοκαταστολή ή τροποποίηση της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να δράσει (μεταξύ των οποίων HIV/AIDS, συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, κακοήθεις αιματολογικές παθήσεις και ορισμένες ανοσομεσολαβούμενες νόσοι, όπως σαρκοείδωση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, προχωρημένα στάδια ρευματοειδούς αρθρίτιδας)<sup>2,17,23</sup>.
- Μεταμόσχευση<sup>23</sup>.
- Γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες.<sup>3</sup>

## Συχνότητα και χρόνος έως την εκδήλωση

Η ΠΠΛ είναι ευκαιριακή λοίμωξη η οποία σχεδόν πάντα αναπτύσσεται στο πλαίσιο ενός ανοσοκατασταλμένου/ανοσοανεπαρκούς ασθενούς. Αν και ο επιπολασμός στον ορό ιού JC αυξάνεται με την ηλικία και φτάνει το 90% στους ενήλικες, η ΠΠΛ είναι μια σπάνια νόσος, με επιπολασμό 0,2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα στον γενικό πληθυσμό.<sup>18,19</sup>

Σε ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενες φλεγμονώδεις παθήσεις (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου) και χωρίς πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΠΠΛ (π.χ. ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ή κακοήθεια), η επίπτωση είναι περίπου 0,2 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς<sup>2</sup>. Ανάμεσα στους πληθυσμούς κινδύνου, η επίπτωση είναι η υψηλότερη σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με HIV, με αναφορές 0,8 περιστατικών ανά 1000 ανθρωποέτη.<sup>20</sup>

Η ΠΠΛ έχει συσχετιστεί με μια σειρά φαρμάκων.<sup>9,10</sup> Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα, οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΠΠΛ ενώ βρίσκονταν υπό θεραπεία με εστέρες φουμαρικού οξέος (FAEs) για την ψωρίαση, είχαν λάβει FAEs για ελάχιστη περίοδο 1,5 έτους πριν από την ανάπτυξη της ΠΠΛ: η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με FAEs ήταν 3 έτη και η διάμεση διάρκεια της λεμφοπενίας ήταν 2 έτη.<sup>16</sup>

Τη στιγμή της έγκρισης του Skilarence®, δεν είχαν αναφερθεί περιστατικά ΠΠΛ σε κλινικές δοκιμές<sup>11</sup> που περιλάμβαναν το Skilarence®. Ωστόσο, εκδηλώθηκαν περιστατικά ΠΠΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους FAEs για την ψωρίαση<sup>1</sup> και τη σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ, με εκτιμώμενο ποσοστό 1,07 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωποέτη έκθεσης μετά την έγκριση).<sup>21</sup>

Μετά την έγκριση, καταγράφηκαν δύο μεμονωμένα περιστατικά ΠΠΛ, σε ασθενείς άνω των 70 ετών που λάμβαναν θεραπεία με Skilarence, ένα εκ των οποίων συνδέεται με μέτρια λεμφοπενία και προηγούμενη θεραπεία με FAEs για 8 έτη.<sup>19</sup>

## Παρακολούθηση ασθενών

### Ειδικές συστάσεις παρακολούθησης αίματος για το Skilarence®

Το Skilarence ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων και λεμφοκυττάρων<sup>3</sup>. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων βαριάς μορφής και ΠΠΛ, πριν από την έναρξη θεραπείας με Skilarence®, θα πρέπει να διατίθεται μια τρέχουσα γενική εξέταση αίματος (η οποία θα περιλαμβάνει διαφορική μέτρηση). Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει αν εντοπιστεί λευκοπενία  $< 3,0 \times 10^9/L$ , λεμφοπενία  $< 1,0 \times 10^9/L$  ή άλλα παθολογικά αποτελέσματα.<sup>3</sup>

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος με διαφορική μέτρηση κάθε 3 μήνες.<sup>3</sup> Η συχνότητα παρακολούθησης του αίματος θα πρέπει να αυξάνεται και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται στις ακόλουθες περιστάσεις:

|              | Κάθε 3 μήνες | Αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα αντιστοιχούν σε                    | Ενέργεια                                                                                                 |
|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λεμφοκύτταρα | ✓            | $\geq 0,7 \times 10^9$ κύτταρα/L και $< 1,0 \times 10^9$ κύτταρα/L | <b>Μηνιαία παρακολούθηση</b><br>(έως τιμές $\geq 1,0 \times 10^9$ κύτταρα/L για 2 συνεχόμενες εξετάσεις) |
|              | ✓            | $< 0,7 \times 10^9$ κύτταρα/L                                      | <b>Διακοπή της θεραπείας</b><br>Αν το εργαστηριακό αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί με δεύτερη εξέταση            |
| Λευκοκύτταρα | ✓            | $< 3,0 \times 10^9$ κύτταρα/L                                      | <b>Διακοπή της θεραπείας</b>                                                                             |

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ. Τα λεμφοκύτταρα και τα λευκοκύτταρα παρακολουθούνται με βάση μια γενική εξέταση αίματος με διαφορική μέτρηση

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λεμφοπενία, λευκοπενία ή άλλες αιματολογικές διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη διακοπή της θεραπείας έως ότου οι τιμές των αιματολογικών τους εξετάσεων επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.<sup>3</sup>

## Νευρολογική παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λεμφοπενία και λευκοπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ευκαιριακών λοιμώξεων, ιδίως αν είναι ενδεικτικά της ΠΠΛ. Τα συνήθη σημεία και συμπτώματα που συσχετίζονται με την ΠΠΛ ποικίλλουν και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα στα άκρα, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση, καθώς και διαταραχές της προσωπικότητας<sup>3</sup>.

## Τι πρέπει να πείτε στους ασθενείς σας

- Ενημερώστε τον ασθενή ότι, ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν Skilarence® ή παρόμοια προϊόντα εκδήλωσαν μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται ΠΠΛ.
- Εξηγήστε στον ασθενή ότι πρέπει να επικοινωνήσει αμέσως με το γιατρό του, εάν εκδηλώσει οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης ή σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά της ΠΠΛ, για παράδειγμα: απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στη βάδιση, αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος, σύγχυση, διαταραχές της προσωπικότητας ή/και απώλεια όρασης.
- Εξηγήστε ότι οι αιματολογικές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και υπενθυμίστε στους ασθενείς ότι είναι σημαντικό να προσέρχονται σε όλα τα προγραμματισμένα ραντεβού.

## Τι πρέπει να κάνετε αν υπάρχει υποψία ΠΠΛ

Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, η θεραπεία με το Skilarence® θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε νευρολόγο ή άλλο αρμόδιο ειδικό, ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν περαιτέρω κατάλληλες νευρολογικές και ακτινολογικές εξετάσεις.<sup>3</sup>

## Τι πρέπει να κάνετε αν εκδηλωθούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

Ενδέχεται επίσης να προκύψουν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αν ένας ασθενής εκδηλώσει λοίμωξη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με το Skilarence®, ενώ πριν από την επανέναρξη της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι.<sup>3</sup>

## Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν **Skilarence®**. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του **Skilarence®** μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr/>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.

Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στον Τοπικό Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης της Almirall S.A., μέσω τηλεφώνου +30 210-9960971 ή email [gppv-galenica@medwork.gr](mailto:gppv-galenica@medwork.gr).

## Βιβλιογραφικές παραπομπές

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, 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](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
23. Ισχύον RMP