

Ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselle Skilarence®-hoidon turvallisuutta koskevia tietoja

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA
Haittavaikutukset voi myös raportoida Almirall ApS:lle puhelimitse +45 70257575 tai sähköpostitse info.nordic@almirall.com
tai tuotteen jakelijalle Orion Oyj Orion Pharmalle puhelimitse 010 439 8250 tai sähköpostitse pharmacovigilance@orionpharma.com

Tietoja näistä ohjeista

Nämä ohjeet on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, ja ne sisältävät tietoja vakavien infektioiden riskistä. Tällaiset infektiot ovat pääasiassa Skilarence®-valmisteen käyttöön liittyviä opportunistisia infektiota, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Ohjeissa kerrotaan, miten tällaisten infektioiden riskiä voidaan minimoida ja hallita seuraamalla asianmukaisesti lymfosyyttien ja leukosyyttien määrän poikkeavuuksia.

Skilarence® (dimetyylifumaraatti) on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka tarvitsevat systeemistä lääkehoitoa.

Valmisteyhteenvedossa on lisätietoja Skilarence®-valmisteen annostuksesta, tehosta ja turvallisuudesta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on harvinainen, opportunistinen keskushermoston virusinfektio, jolle on tyypillistä aivojen valkean aineen etenevä tulehdus ja demyelinaatio useassa kohdassa. PML-infektio kehittyi, kun ihmisen polyoomavirus, John Cunningham -virus (JC-virus), aktivoituu uudelleen. Suurin osa ihmisistä altistuu JC-virukselle elinaikanaan, ja tartunta saadaan yleensä elämän ensimmäisten vuosikymmenten aikana.

PML:ään liittyviä tyypillisiä oireita voivat olla kehon toispuoleisesti etenevä heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä ajatteluun, muistiin ja orientaatioon liittyvät muutokset, jotka voivat aiheuttaa sekavuutta ja persoonallisuuden muutoksia.

PML:n vakavuus ja vaikeusaste sekä paraneminen PML:stä

PML on vaikea-asteinen, hengenvaarallinen sairaus. Ennuste paranee huomattavasti, jos immunomodulaatio voidaan pysäyttää, mutta potilaalle todennäköisesti jää silti merkittäviä pysyviä neurologisia puutoksia.

PML:n riskitekijät

PML aiheutuu todennäköisesti eri tekijöiden yhdistelmästä. Aiemman JCV-infektion katsotaan olevan edellytys PML:n kehittymiselle. Riskitekijöitä ovat mm:

- Aikaisempi immunosuppressiivinen hoito
- Pitkittyvä keskivaikea tai vaikea-asteinen lymfopenia
- Samanaikaiset immuunijärjestelmään vaikuttavat sairaudet, jotka heikentävät immuunivastetta tai muuttavat immuunijärjestelmän toimintakykyä (kuten HIV/AIDS, hematologiset syövät ja tietyt immuunivälitteiset sairaudet, kuten sarkoidoosi ja SLE-tauti [systeminen lupus erythematosus])
- Geneettiset tai ympäristötekijät

PML:n yleisyys ja puhkeamisaika

PML on harvinainen sairaus. Vaikka noin 50–80 %:lla aikuisista on serologisia löydöksiä aiemmasta JC-virukselle altistumisesta, PML:n ilmaantuvuus on hyvin pieni. PML:n ilmaantuvuus terveille aikuisille on alle kolme tapausta miljoonaa henkilövuotta kohden. PML on tavallisesti opportunistinen infektio, joka kehittyi lähes aina immuunivasteen heikentymisen tai puutteen yhteydessä. Ilmaantuvuus on noin 0,2 tapausta 100 000 potilasta kohti potilailla, jotka sairastavat immuunivälitteistä tulehduksellista sairautta (nivelreuma, nivelpsoriaasi, psoriaasi, lastenreuma, selkärankareuma ja tulehduksellinen suolistotauti) ja joilla ei ole muita PML:n riskitekijöitä (kuten ihmisen immuunikatovirusta tai syöpää). Riskiryhmissä ilmaantuvuus on suurin HIV-potilailla, joilla on raportoitu 1,3 tapausta tuhatta henkilövuotta kohti. Muilla riskiryhmillä ilmaantuvuus on huomattavasti pienempi.

PML liittyy fumaarihappoesterin lisäksi myös moniin muihin lääkkeisiin. Fumaarihappoesterihoitoon liittyvän PML:n riskin tarkkaa suuruusluokkaa ei vielä tunneta, koska tapauksia on raportoitu vain vähän eikä tutkimuksia PML:n ilmaantuvuudesta näille potilaille ole saatavilla.

Skilarence®-valmisteen myyntiluvan hyväksymisajankohtana kliinisissä Skilarence-tutkimuksissa ei ollut raportoitu yhtään PML-tapausta, mutta PML:ää on esiintynyt muiden fumaarihappoesterien käytössä psoriaasin1 ja MS-taudin (multippeliskleroosin) hoitoon.

Julkaistujen tietojen perusteella potilaat, joille kehittyi PML psoriaasin hoitoon annetun fumaarihappoesterihoitoa aikana, olivat saaneet fumaarihappoesterivalmisteita vähintään 1,5 vuoden ajan ennen PML:n kehittymistä. Fumaarihappoesterihoitoa keston mediaani oli kolme vuotta, ja ajan mediaani lymfopenian ilmenemiseen oli kaksi vuotta.

Potilaan seuranta

Veriarvojen erityiset seurantasuosituksukset Skilarence®-hoidossa

Skilarence voi vähentää leukosyyttien ja lymfosyyttien määrää. Vaikea-asteisten infektioiden ja PML:n riskin minimoimiseksi ajankohtainen täydellinen verenkuvaa (mukaan lukien verisolujen erittelylaskenta) pitää olla saatavilla ennen Skilarence®-hoidon aloittamista. Hoitoa ei saa aloittaa, jos todetaan leukopenia $< 3,0 \times 10^9/l$, lymfopenia $< 1,0 \times 10^9/l$ tai muu poikkeava testitulokset.

Hoidon aikana täydellinen verenkuvaa pitää määrittää ja erittelylaskenta tehdä kolmen kuukauden välein. Verenkuvan seurantaan pitää tihentää ja hoito keskeyttää seuraavissa tilanteissa:

	3 kuukauden välein	Jos laboratoriokoetus on	Toimenpiteet
Lymfosyytit	✓	$\geq 0.7 \times 10^9$ solua/l, mutta $< 1.0 \times 10^9$ solua/l	Kuukausittainen seuranta (kunnes arvot ovat kahdessa peräkkäisessä testissä $\geq 1,0 \times 10^9$ solua/l)
		$< 0.7 \times 10^9$ solua/l	Lopeta hoito jos laboratoriokoetus varmistuu toisessa testissä.
Leukosyytit	✓	$< 3.0 \times 10^9$ solua/l	Lopeta hoito

Lisätietoja on valmisteyhteenvedossa.

Lymfosyyttejä ja leukosyyttejä seurataan täydellisen verenkuvan ja erittelylaskennan perusteella.

Jos potilaalle kehittyi lymfopenia, leukopenia tai muu hematologinen häiriö, seurantaan pitää jatkaa hoidon keskeyttämisen jälkeen siihen saakka, kunnes potilaan verenkuvaa on korjautunut normaalialueelle.

Infektioiden ja neurologisten oireiden seuranta

Jos potilaalle kehittyi lymfopenia ja leukopenia, potilasta on tarkkailtava opportunististen infektioiden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, etenkin sellaisten, jotka viittaavat PML:ään. PML:ään liittyy monenlaisia tyypillisiä oireita ja löydöksiä, kuten kehon toispuoleisesti etenevä heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä ajatteluun, muistiin ja orientaatioon liittyvät muutokset, joista voi aiheutua sekavuutta ja persoonallisuuden muutoksia.

Mitä kertoa potilaalle

- Kerro potilaalle, että joillakin samankaltaisia valmisteita käyttäneillä potilailla on hyvin harvoin todettu vakava aivotulehdus nimeltä PML
- Kehota potilasta ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hänellä on PML:ään viittaavia oireita tai löydöksiä, esimerkiksi muistamattomuutta, ajattelun vaikeutta, kävelyvaikeuksia ja/tai näön menetys
- Kerro, että hoidon aikana pitää ottaa säännöllisesti verikokeita, ja muistuta potilasta siitä, että on tärkeää tulla kaikille sovituille vastaanottokäynneille

Miten on toimittava, jos PML:ää epäillään

Jos PML:ää epäillään, Skilarence®-hoito on lopetettava välittömästi. Potilas on lähetettävä neurologin tai muun erikoislääkärin vastaanotolle tarkoituksenmukaisia neurologisia ja radiologisia tutkimuksia varten.

Miten on toimittava, jos ilmaantuu muita opportunistisia infektiota

Myös muita opportunistisia infektiota voi ilmetä. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, Skilarence®-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista.