

Håndbok for helsepersonell om **AUBAGIOBEHANDLING**




AUBAGIO[®]
(teriflunomid) 14 mg
tablett

SANOFI GENZYME 

Velkommen!

Vi har laget denne håndboken for å gi deg som helsepersonell informasjon om multipel sklerose (MS) og Aubagio (teriflunomid). Det er vanlig at personer med MS har spørsmål før behandlingsoppstart og vi håper informasjonen som gis her kan være til hjelp.

Første del av håndboken handler om MS. Dette avsnittet gir en enkel introduksjon om hva MS er, hvilke typer MS som finnes, hvilke symptomer som kan oppstå og hva som forårsaker MS.

Andre del av håndboken handler om Aubagio.

Vi håper denne håndboken vil gi bedre innsikt i behandlingen, og at den kan brukes som et oppslagsverk og diskusjonsgrunnlag i samråd med de pasientene som skal behandles med Aubagio.

Lykke til!

Med vennlig hilsen
Sanofi Genzyme

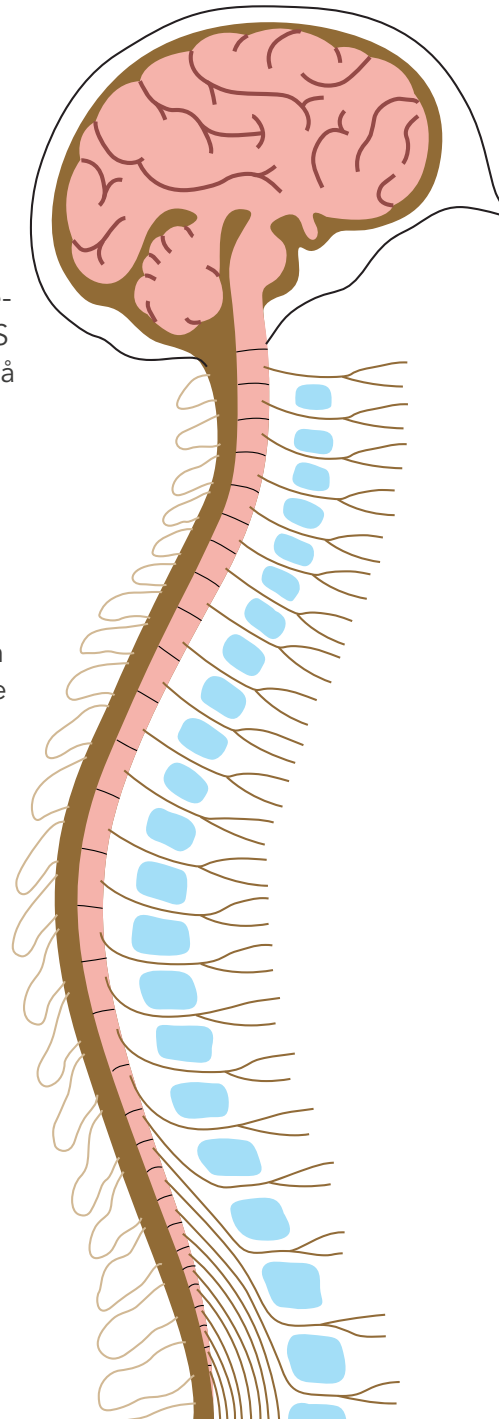
Innhold

Hva er MS?	4
Typer av MS	5
Hva er symptomene på MS?	6
Hva forårsaker MS?	7
Om Aubagio	8
Før behandling	12
Bivirkninger og monitorering	14
Håndtering av bivirkninger	16
Graviditet og amming	17
Seponering av Aubagio	18
Bestilling av testkit	20

Hva er MS?

MS er en kronisk sykdom som påvirker det sentrale nervesystemet CNS, som omfatter hjernen og ryggmargen. MS forekommer når cellene i immunforsvaret går til angrep på CNS, som fører til at det beskyttende laget rundt nervecellen (myelin) blir betent og blir ødelagt. Dette kan føre til skade på nervefibrene som sender beskjed til og fra hjernen, som igjen forstyrrer, bremser eller stopper flere kroppsfunksjoner¹.

MS påvirker mennesker forskjellig, og samme type MS kan derfor ha ulike symptomer og forløp. Symptomer kan komme og gå, eller være tilstede hele tiden. De kan være fysiske eller av ikke-fysisk karakter og kan variere fra mild til alvorlig grad¹.



Typer av MS

Pasienter med MS har som oftest 1 av 4 definerte typer av MS:

- * **RELAPSING - REMITTING MS (RRMS):** De fleste som har MS har en attackvis form for MS. Rundt 85 % har typen relapserende- remitterende MS (RRMS). Med RRMS kan symptomene komme og gå, med angrep som kan vare fra dager til år²
- * **SEKUNDÆR - PROGRESSIV MS (SPMS):** Halvparten av mennesker med ubehandlet RRMS vil innen 10 år etter diagnose utvikle sekundær progressiv MS (SPMS), hvor symptomene blir gradvis verre og perioder med remisjon blir færre³
- * **PRIMÆR - PROGRESSIV MS (PPMS):** Omkring 10 % av mennesker med MS har diagnosen PPMS. Som navnet indikerer er symptomene progressive fra begynnelsen av sykdommen, og blir verre over tid. Det er generelt ingen angrep eller perioder med remisjon²
- * **PROGRESSIV - RELAPSING MS (PRMS):** Dette er en relativt sjelden form for MS (5 %) hvor mennesker opplever en rask forverring av sykdommen fra symptomdebut, med angrep som forverrer neurologisk funksjon⁴

Hva er symptomene på MS?

MS kan være uforutsigbar, med symptomer som påvirker personer forskjellig og varierer ofte ved hvert angrep. Symptomene kan påvirke hele kroppen. Man kan ha forskjellige symptomer samtidig, men pasienten vil mest sannsynlig ikke oppleve alle symptomene⁵.

VANLIGE SYMPTOMER PÅ MS⁵

- * Motornevron- eller muskelsymptomer
- * Balanseproblemer
- * Sensoriske problemer
- * Fatigue
- * Visuelle forstyrrelser
- * Tarm- og blæreforstyrrelser
- * Nedsatt konsentrasjonsevne (kognitiv dysfunksjon)

Hva forårsaker MS?

Man vet ikke eksakt hva som forårsaker MS, men enkelte faktorer kan øke risikoen for å utvikle MS. Ekspertene er ikke helt sikre på hva som forårsaker MS – et virus, en genfeil eller miljøfaktorer er mulige triggerfaktorer. Uansett, det er enkelte ting som kan være med på å øke risikoen for å utvikle MS⁶.

ALDER

MS kan debutere uansett alder; men er mest vanlig mellom 20–50 års alderen⁷.

ETNISITET

Hvite har høyere risiko for å utvikle MS, spesielt de som er av nord-europeisk herkomst⁷.

KJØNN

Kvinner rammes to ganger så ofte av MS som menn⁷.

BOSTED

MS forekommer oftere i land som er lokalisert lengst bort fra ekvator⁷.

ARV

Hvis foreldre eller søsken har MS, kan det være en 2,5–5 % risiko for å utvikle sykdommen – sammenlignet med 0,1 % hos resten av befolkningen⁷.

Om Aubagio

Alle legemidler gir opphav til spørsmål
– i dette kapittelet går vi inn på noen av de viktigste spørsmålene.

HVEM KAN FÅ AUBAGIO?

Aubagio er indisert for behandling hos voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose⁸.

FAKTA OM AUBAGIO⁹

AUBAGIO® 14 mg administreres én gang om dagen, i form av en liten tablett som kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.



HVEM SKAL IKKE HA AUBAGIO?¹⁰

- * Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene i Aubagio
- * Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)
- * Gravide kvinner eller kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med teriflunomid, og deretter så lenge plasmanivået er over 0,02 mg/l. Graviditet må utelukkes før start av behandling.
- * Ammende kvinner
- * Pasienter med alvorlige immunsvikttilstander, f. eks. ervervet immunsviktsyndrom (AIDS)
- * Pasienter med signifikant svekket benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni
- * Pasienter med alvorlig aktiv infeksjon, inntil restitusjon
- * Pasienter med alvorlig nedsatt, dialysekrevenende nyrefunksjon, fordi det ikke er tilstrekkelig klinisk erfaring med denne pasientgruppen
- * Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f. eks. ved nefrotisk syndrom

HVORDAN VIRKER AUBAGIO?¹¹

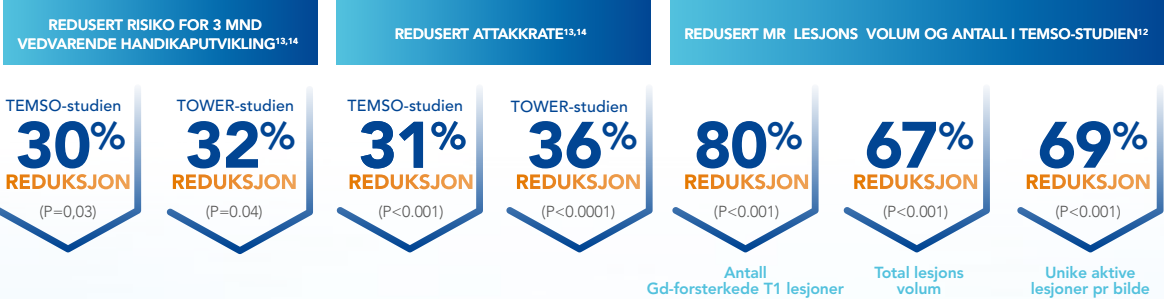
MS inntreffer når immunsystemet feilaktig angriper nervesystemet, noe som fører til MS-symptomer og potensielle angrep. Aubagio virker ved å redusere en spesifikk type hvite blodceller som man tror er ansvarlig for utviklingen og progresjon av MS.

- * Ved MS deler overaktiverte immunceller seg raskt og migrerer fra blodbanen til sentralnervesystemet hvor de angriper nervene
- * Man tror at Aubagio forhindrer de overaktiverte immuncellene fra å dele seg ved å blokkere et viktig enzym som disse cellene trenger for å kunne dele seg
- * Ved å blokkere dette viktige enzymet reduserer Aubagio antallet overaktiverte immunceller som kan angripe nervene
- * Det ser ut til at Aubagio ikke påvirker normale immunceller som ikke er overaktiverte, dermed opprettholdes pasientens immunovervåking

HVORDAN HJELPER DET?

Aubagio virker ved å redusere antall angrep, bremse sykdomsutvikling og redusere antall lesjoner i CNS¹².

* studiesammenligning er gjort mellom Aubagio og placebo.



AUBAGIOPAKNINGEN

Pakningen er organisert med ukedager, slik at pasienten lett kan se om tabletten er tatt eller ikke.

HVIS PASIENTEN GLEMMER EN DOSE?¹⁵

Om pasienten skulle glemme å ta tabletten en dag, skal pasienten fortsette å ta tabletten dagen etter som vanlig. Pasienten skal ikke ta dobbel dose for å kompensere for den dosen som er glemt.



Før behandling

Det er viktig at pasienten er godt informert om hva behandlingen innebærer, hva som kan forventes av virkning og eventuelle bivirkninger. I tillegg til god informasjon fra helsepersonell kan pasienten finne informasjon om behandlingen i pakningsvedlegget. Pasienten skal også ha mottatt et pasientkort ved behandlingsstart.

PAKNINGSVEDLEGG

Alle legemidler i Europa leveres med et pakningsvedlegg som gir en oversikt over legemiddelet. Dette er en nyttig referanse da det beskriver detaljert hittil kjente bivirkninger som kan oppstå ved behandling med Aubagio.

AUBAGIO OPPLÆRINGS-/DISKUSJONSVEILEDNING¹⁶

Aubagio opplærings-/diskusjonsveiledning er en sjekkliste som forskriver/helsepersonell kan bruke for å informere pasienten om de spesifikke sikkerhetsaspektene forbundet med behandlingen.

AUBAGIO
(teriflunomide)¹⁶

**OPPLÆRINGS-/DISKUSJONSVEILEDNING
TIL BRUK FOR HELSEPERSONELL**

Ved første forskrivning bør forskriver/helsepersonell informere pasienten om de spesifikke sikkerhetsaspektene som er beskrevet nedenfor, og gi pasienten pasientkortet. Vennligst se preparatomtalen (SPC) for fullstendig informasjon for forskrivning.

Pasientens navn:	Pasientens alder:
Dato for første time hos legen:	Pasientens kjønn: Mann ☐ Kvinne ☐
Dato for første forskrivning:	Dagens dato:

HEPATISK PÅVIRKNING

☐ Diskuter risikoen for leverpåvirkning, og viktigheten av leverfunksjonstester før oppstart av behandling og regelmessig under behandling. I henhold til SPC. Pasientene må informeres om tegn og symptomer på leversykdom, og viktigheten av å rapportere disse til legen dersom de inntrer.

GRAVIDITET & AMMING

Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før å ekskludere graviditet før behandling, og få informasjon om viktigheten av å bruke sikker prevensjon før, og i løpet av behandlingen med Aubagio.

☐ Informer pasienten om å kontakte lege eller helsepersonell straks dersom hun slutter å bruke prevensjon, eller før hun endrer prevensjonsmetode.

☐ Dersom en kvinnelig pasient blir gravid til tross for at hun har brukt prevensjon, bør hun slutte med Aubagio og kontakte legen straks. Legen bør vurdere eksisterende eliminasjonsprosedyrer og diskutere dette med pasienten.

HEMATOLOGISK PÅVIRKNING

☐ Diskuter risikoen for redusert antall blodceller, hovedsakelig hvite blodceller. Gi informasjon om viktigheten av total blodtelling før behandling, og i henhold til tegn og symptomer som oppstår under behandling.

HYPERTENSJON

☐ Diskuter risikoen for økt blodtrykk. Pasienten må instrueres om å informere legen dersom hun eller han har hypertensjon. Gi informasjon om viktigheten av blodtrykkskontroll før behandling og regelmessig under behandling.

INFESJIONER

☐ Diskuter risikoen for infeksjoner/ alvorlige opportunistiske infeksjoner, inkludert viktigheten av å kontakte lege dersom tegn eller symptomer på infeksjon oppstår, eller dersom pasienten tar andre legemidler som påvirker immunsystemet. Ved alvorlig infeksjon kan en eksisterende eliminasjonsprosedyre vurderes.

PASIENTKORTET

☐ Vennligst gi pasienten pasientkortet som er et påminnelsesverktøy for pasienten, og som gir informasjon til andre leger/ annet helsepersonell som er involvert i pasientens behandling/ spesielt i akutte medisinske situasjoner og/ eller hvis nye leger/ nytt helsepersonell blir involvert. Instruer pasientene om å kontakte lege eller helsepersonell dersom de opplever noen av tegnene eller symptomene som er beskrevet i pasientkortet.

Pasienten er informert om og forstår nytten og risikoene som er knyttet til denne behandlingen. Kvinnelige pasienter har tatt graviditetstest, fått råd om viktigheten av å bruke sikker prevensjon, og er informert om muligheten for den eksisterende eliminasjonsprosedyren for Aubagio.

Ved foreskrif av resept blir det sjekket om pasienten har bivirkninger, pågående risiko og tiltak for å unngå disse blir diskutert, og kontroller blir utført for å sikre at nødvendig oppfølging blir gjort.

Forskrivers navn: _____ Forskrivers signatur: _____

genzyme
A SANOFI COMPANY

PASIENTKORT

Pasientkortet er et påminnelsesverktøy for pasienten, og gir informasjon til helsepersonell som er involvert i pasientens behandling, spesielt i akutte medisinske situasjoner og/ eller hvis nye leger/ nytt helsepersonell blir involvert. Informer pasientene om å kontakte lege eller helsepersonell dersom de opplever noen av tegnene eller symptomene som er beskrevet i pasientkortet.

RUTINETESTER FØR BEHANDLINGSSTART:

- * Utelukke graviditet hos kvinner i fertil alder og sikre at pasienten står på sikker prevensjon¹⁰
- * Måle blodtrykk¹⁷
- * Kontrollere alaninaminotransferase (ALAT/SGPT)¹⁷
- * Foreta total blodtelling inkludert differensialtelling av hvite blodceller og blodplater¹⁷



SANOFI

GENZYME

PASIENTKORT

Dette pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til når du får behandling med Aubagio.

Bivirkninger og monitorering

MEDFØRER BEHANDLINGEN BIVIRKNINGER?

Alle legemidler kan forårsake bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger, og de kan påvirke personer forskjellig. Det kan være vanskelig å forutse hvilke man vil eller ikke vil kunne oppleve. Det finnes mer informasjon om mulige bivirkninger i pakningsvedlegget.

NÅR PASIENTEN FÅR AUBAGIO BEHANDLING SKAL FØLGENDE MONITORERES:¹⁷

- * Blodtrykk måles regelmessig
- * Leverenzymmer måles hver 2. uke de første 6 månedene og deretter hver 8. uke eller hvis pasienten opplever kliniske tegn og symptomer som er forenelig med leverskade
- * Total blodtelling utføres i henhold til tegn og symptomer (f.eks. infeksjoner) i løpet av behandlingen

MULIGE BIVIRKNINGER¹⁸

I Aubagio pakningsvedlegg står alle kjente bivirkninger oppført. Hvis pasienten skulle oppleve kjente eller ukjente bivirkninger er det viktig å rapportere bivirkningene til sykepleier eller behandlende lege.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) sammenlignet med placebo var:¹⁸

Hodepine, diaré, kvalme, alopesi og økt alaninaminotransferase.

Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Influensa, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bronkitt, sinusitt, faryngitt, cystitt, viral gastroenteritt, oral herpes, tanninfeksjon, laryngitt, fotsopp, nøyтроpeni, anemi, milde allergiske reaksjoner, angst, parestesi, isjias, karpaltunnelsyndrom, hjertebank, hypertensjon, smerter i øvre abdomen, oppkast, tannverk, utslett, akne, muskel-skjelettsmerter, myalgi, artralgi, pollakisuri, vekttap, smerter, menoragi, asteni, økt gammaglutamyltransferase (GGT), økt aspartataminotransferase, redusert antall nøytrofilceller, redusert antall hvite blodceller, økt kreatinfosfokinase i blodet.

Forsiktighetsregler: Blodtrykk, ALAT og total blodtelling skal kontrolleres før behandlingsstart og i løpet av behandlingen¹⁷.

For mer informasjon se felleskatalogtekst.

Håndtering av bivirkninger

Enkle tiltak pasienten kan gjøre dersom de opplever:

KVALME

Det kan være lurt å spise litt rett før man tar Aubagio dersom man opplever kvalme. Dersom kvalmen er veldig uttalt, kan kvalmestillende medikamenter benyttes en periode.

DIARE

Det kan være lurt å spise fiberrik kost (husk å drikke godt), samt drikke litt blåbærssaft. Dersom dette ikke hjelper mot diare, kan tarmregulerende medikamenter som fås reseptfritt på apoteket benyttes.

Graviditet og amming

KAN FERTILE KVINNER BRUKE AUBAGIO?

Fertile kvinner kan bruke Aubagio, men må bruke sikker prevensjon under behandlingen og etter behandlingen så lenge konsentrasjonen av Aubagio er over 0,02 mg/l¹⁹.

HVIS PASIENTEN ØNSKER Å BLI GRAVID?

Aubagio er kontraindisert for gravide kvinner. Derfor er det viktig at kvinnen bruker sikker prevensjon under behandling og til plasmakonsentrasjonen er under 0,02 mg/l. Aubagio kan være i kroppen i gjennomsnittlig 8 måneder. Men det er individuelle forskjeller og det kan ta opptil to år før medikamentet er ute av kroppen etter at pasienten har avsluttet behandling.

Hvis pasienten ønsker å bli gravid, eller er gravid anbefales utvaskingsprosedyren hvor pasienten tar en behandling som raskt vasker ut Aubagio av kroppen¹⁹.

Etter utvaskingsprosedyren er det viktig at konsentrasjonen av Aubagio i plasma måles før en kvinne prøver å bli gravid.

Før en graviditet planlegges tas to blodprøver med minst 14 dagers mellomrom samt en periode på en og en halv måned mellom første forekomst av plasmakonsentrasjon under 0.02 mg/l og befruktning¹⁹.

Aubagio er kontraindisert for ammende kvinner¹⁹.



Seponering av Aubagio

INFORMASJON OM HVA PASIENTEN SKAL GJØRE

Ved noen tilfeller kan det være at pasienten opplever bivirkninger de ikke kan akseptere over tid, eller ønsker å avslutte Aubagiobehandling av andre grunner, for eksempel hvis pasienten ønsker å bli gravid. Det er viktig at pasienten ikke seponerer behandling uten å ha snakket med sykepleier eller lege først, slik at videre tiltak og/eller nytt behandlingsregime kan planlegges.

Hvis pasienten avslutter behandlingen, tar det i gjennomsnitt 8 måneder før virkestoffet er ute av kroppen. Det er imidlertid individuelle forskjeller, og hos enkelte kan det ta opptil 2 år før virkestoffet er ute av kroppen¹⁹.

Dersom det er viktig å få virkestoffet raskt ut av kroppen, kan det benyttes en utvaskingsprosedyre. Prosedyren tar 11 dager – se neste side. Dette er en prosedyre som raskt fjerner Aubagio fra kroppen²⁰.

Etter avsluttet behandling med Aubagio og administrasjon av 8 g kolestyramin tre ganger daglig er plasmakonsentrasjonen til Aubagio redusert med 52% ved slutten av dag 1, 91 % ved slutten av dag 3, 99,2 % ved slutten av dag 7 og 99,9% ved fullføring av dag 11. Om pasienten har seponert behandling, og ikke har gjennomgått utvaskingsprosedyren, kan pasienten gjennomgå utvaskingsprosedyren senere. Pasienten kan gjennomgå utvaskingsprosedyren når det måtte passe pasienten innen 2 år etter seponering hvis det er nødvendig²⁰.

BEHANDLINGSBYTTE

Det kreves ikke behandlingspause hvis pasienten skal bytte til eller fra Aubagio til interferon beta eller glatirameracetat¹⁷.

HVORDAN VIRKER UTVASKINGSPROSEDYREN?¹⁸

Pasientkortet som legen skal ha gitt til pasienten inneholder informasjon om 2 ulike behandlingsalternativ som kan brukes for å fjerne Aubagio fra kroppen. Begge alternativene er godkjente metoder for å fjerne Aubagio fra kroppen.

- * 4 gram eller 8 gram kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager
- * 50 gram aktivt kull 2 ganger daglig i 11 dager

Kolestyramin er reseptbelagt, mens aktivt kull kan kjøpes reseptfritt på apoteket. De virker ved å binde Aubagio i tynntarmen og hindrer reabsorpsjon – dermed akselereres utvaskingen. Etter utvaskingsprosedyren bør det gjennomføres en blodprøve for å sjekke at verdiene av virkestoffet er redusert²⁰.

Bestilling av prøvesett og mottakelse av prøveresultater etter utvasking av Aubagio

TRINN 1

- * Kontakt medisinsk informasjon hos Sanofi om du trenger å bestille et prøvesett for å måle plasmakonsentrasjon før graviditet.

Mail: medinfo-norge@sanofi.com
Telefon: 46 91 80 01 (kl. 10–14)
- * Sanofi vil sende deg et bestillings-skjema som heter **Order Form Ambient Shipment**.

TRINN 2

- * Fyll ut Order Form Ambient Shipment skjema
- * Det utfylte bestillingsskjema sendes via mail til **investigator.services@eurofins.com**
- * Husk å skrive tydelig mailadresse
- * Et prøvesett vil bli sendt direkte til navn og adresse oppgitt på skjemaet (viktig å oppgi navnet på den som skal motta prøvesettet – f.eks lege eller sykepleier)
- * Det tar ca 24 timer fra skjemaet er sendt til prøvesettet skal være mottatt fra Eurofins

TRINN 3

- * Kittedu mottar fra Eurofins inneholder:
 - Request form
 - Laboratoireutstyr
 - Emballasje og sendingmateriale
- * Ta en plasmaprøve av pasienten
 - Husk at pasienten skal ha gjennomgått en 11 dagers utvaskingsprosedyre ved å bruke kolestyramin eller aktivt kull FØR pasienten gjennomgår plasma-testing – se felleskatalogen.no for mer informasjon
- * Behandle plasmaprøven som anvist
- * Prosedyren for prøvetakningen er beskrevet i «Instructions for Sample Processing and Shipping», som ligger ved prøvesettet. Det er utstyr til 2 tester – det anbefales å ta en ny test 14 dager etter første test er gjennomført for å få bekreftet prøvesvaret

- * Fyll ut request form
 - Vær oppmerksom på å fylle ut dato og klokkeslett for prøvetakning på følgeseddelen
- * Pakk prøven og Request form
- * Fyll ut og fest forsendelsesinformasjon på posen
- * Ring DHL for henting av blodprøve før kl 16:00 på telefonnr: 21 00 22 00
Oppgi Eurofins avtalenr 963757982 ved bestilling
- * Prøvesvar vil bli sendt til e-post eller fax nr. oppgitt på skjema

TRINN 4:

- * Ny test av pasienten tas 14 dager etter første prøve for å bekrefte testresultat.

Ekstra info:

Eurofins gjennomfører målinger av plasma på onsdager, og dette kan påvirke hvor raskt prøvesvarene foreligger.

C Aubagio «sanofi-aventis»
Immunosuppressivt middel. ATC-nr.: L04A A31

H TABLETTER, filmdrasjerte 14 mg: Hver tablett inneh.: Teriflunomid 14 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin aluminiumlake (E 132).

Indikasjoner: Til behandling av voksne med relapserende remitterende multipel sklerose (MS). Se SPC for viktig informasjon angående i hvilken populasjon effekt har blitt vist.

Dosering: Behandlingen bør startes og overvåkes av lege som har erfaring med behandling av multipel sklerose. **Voksne:** Anbefalt dose er 14 mg 1 gang daglig. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som ikke er dialysekrevenende. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt hos barn 10-18 år er ikke fastslått. Bruk hos barn 0-10 år er ikke relevant. Ingen tilgjengelige data. Eldre ≥65 år: Brukes med forsiktighet pga. utilstrekkelige sikkerhets- og effektdata. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. Bør svelges hele med litt vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Alvorlig immunsvikttilstander, f.eks. ervervet immunsviktsyndrom (aids). Signifikant svekket benmargsfunksjon. Signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Alvorlig aktiv infeksjon, inntil restitusjon. Alvorlig nedsatt dialysekrevenende nyrefunksjon (pga. utilstrekkelig klinisk erfaring). Alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom. Graviditet. Amming. Kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon under behandling, og deretter så lenge plasmanivået er >0,02 mg/liter, se Graviditet, amming og fertilitet. Graviditet må utelukkes før start av behandling.

Forsiktighetsregler: Monitorering: Før behandlingsoppstart bør følgende kontrolleres: Blodtrykk, ALAT, total blodtelling inkl. differensieltelling av hvite blodceller og blodplater. I løpet av behandlingen bør følgende kontrolleres: Blodtrykk (kontrolleres regelmessig), ALAT (leverenzymen bør evalueres hver 2. uke i løpet av de første 6 behandlingsmånedene og deretter hver 8. uke, eller som indisert ved kliniske tegn og symptomer på leversykdom. Ved ALAT >2-3 × øvre normalgrense (ULN) må kontroll gjøres ukentlig. Total blodtelling bør utføres iht. kliniske tegn og symptomer (f.eks. infeksjoner) i løpet av behandlingen. Prosedyre for akselerert eliminasjon: Se Overdosering/Forgiftning. Hepatiske påvirkninger: Økte leverenzymnivåer er sett, vanligvis i løpet av de 6 første månedene. Behandlingen bør avsluttes ved mistanke om leverskade. Ved ALAT >3 × ULN bør seponering vurderes. Pasienter med allerede eksisterende leversykdom kan ha økt risiko, og bør overvåkes nøye mht. tegn på leversykdom. Teriflunomid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar betydelige mengder alkohol. Hypoproteinemi: Teriflunomid bør ikke brukes ved alvorlig hypoproteinemi, f.eks. ved nefrotisk syndrom, pga. økt konsentrasjon av ikke-bundet teriflunomid i plasma. Blodtrykk: Blodtrykksøkning kan forekomme under behandling. Blodtrykket må kontrolleres før behandlingsstart og deretter regelmessig. Hypertensjon bør være tilfredsstillende kontrollert før og under behandling. Infeksjoner: Ved alvorlig, aktiv, akutt eller kronisk infeksjon bør behandlingsstart utsettes inntil restitusjon. Pasienten bør oppfordres til å rapportere infeksjonssymptomer under behandlingen. Ved alvorlig infeksjon bør behandlingsutsettelse vurderes. Akselerert eliminasjon kan ev. utføres. Fordeler og risiko evalueres før behandlingen gjenopptas. Sikkerheten ved bruk hos pasienter med latent tuberkulose er ukjent. Ved positiv tuberkulosecreeningstest må pasienten få standard tuberkulosebehandling før teriflunomidbehandling startes. Respiratoriske reaksjoner: Interstitiell lungesykdom (ILD) er rapportert. Forverring av ILD er sett under behandling med modersubstansen leflunomid. ILD kan oppstå akutt når som helst under behandling, og kan være dødelig. Symptomer som vedvarende hoste og dyspné kan være grunnlag for å avslutte behandlingen og iverksette videre undersøkelser. Akselerert eliminering bør vurderes ved seponering. Hematologisk påvirkning: Gjennomsnittlig reduksjon av antall hvite blodceller på <15% fra ULN er sett. Nylig utført total blodcelletelling, inkl. differensieltelling av hvite blodceller og blodplater, bør være tilgjengelig før teriflunomidbehandling,

og vurderes utført under behandlingen iht. kliniske tegn og symptomer (f.eks. infeksjon). Pasienter med allerede eksisterende anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni, svekket benmargsfunksjon eller risiko for benmargssuppresjon, har økt risiko for hematologiske sykdommer. Hvis dette inntreffer, bør prosedyren for akselerert teriflunomideliminasjon fra plasma vurderes. Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkl. pancytopeni, må teriflunomid og ev. samtidig myelosuppressiv behandling seponeres, og akselerert teriflunomideliminasjon vurderes. Hudreaksjoner: Alvorlige hudreaksjoner, inkl. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert. Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert ved behandling med modersubstansen leflunomid. Ved ulcerøs stomatitt bør teriflunomid seponeres. Ved reaksjoner i hud og/eller slimhinner som fører til mistanke om SJS eller TEN, må teriflunomidbehandling og ev. annen mulig utløsende behandling avsluttes, og akselerert eliminasjonsprosedyre må startes umiddelbart. I slike tilfeller bør ikke pasienten reeksponeres for teriflunomid. Nye utbrudd av psoriasis (inkl. pustuløs psoriasis) og forverring av eksisterende psoriasis er rapportert. Seponering og akselerert eliminasjonsprosedyre kan vurderes. Perifer nevropati: Er rapportert. De fleste pasientene ble bedre etter seponering, men store variasjoner i endelig utfall. Ved bekreftet perifer nevropati bør behandlingen seponeres, og akselerert eliminasjon vurderes. Vaksinasjon: Vaksinasjon med inaktivert antigen er sikkert og effektivt. Vaksinasjon med levende, svekkede vaksiner kan medføre risiko for infeksjoner, og bør derfor unngås. Immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger: Samtidig bruk av teriflunomid og modersubstansen leflunomid anbefales ikke. Samtidig bruk av antineoplastiske eller immunsuppressive midler som brukes i MS-behandling er ikke evaluert. Studier der teriflunomid ble gitt samtidig med interferon beta eller glatirameracetat i opptil 1 år, avdekket ingen spesifikke sikkerhetsproblemer, men høyere bivirkningsfrekvens ble sett. Den langsiktige sikkerheten for disse kombinasjonene er ikke fastslått. Bytte til eller fra teriflunomid: Ingen behandlingspause kreves når man begynner med teriflunomid etter interferon beta eller glatirameracetat, eller når man begynner med interferon beta eller glatirameracetat etter teriflunomid. Pga. natalizumabs lange t1/2 kan samtidig eksponering, og dermed immunpåvirkning, forekomme i opptil 2-3 måneder etter seponering av natalizumab, dersom behandling med teriflunomid startes umiddelbart. Forsiktighet er påkrevd. Et 6-ukersintervall uten behandling er nødvendig for utskillelse av fingolimod fra sirkulasjonen, og det tar 1-2 måneder før lymfocytallet er returnert til normalt nivå etter seponering. Oppstart av teriflunomid i dette tidsintervallet fører til samtidig fingolimodeksponering, og kan gi additiv immunpåvirkning, og forsiktighet er påkrevd. Etter teriflunomidseponering vil oppstart av andre behandlinger innenfor intervallet på 5 halveringstider (ca. 3,5 måneder, men kan være lengre) føre til samtidig teriflunomideksponering, og kan gi additiv immunpåvirkning, og forsiktighet er påkrevd. Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå: Måling av ionisert kalsiumnivå kan vise feilaktig nedsatte verdier. Måling av total albuminjustert serumkalsiumkonsentrasjon anbefales ved tvil. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Behandling med kolestyramin eller aktivt kull fører til rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen. Rifampicin og andre kjente potente CYP- og transportørinduktorer som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og johannesurt (prickperikum), bør brukes med forsiktighet, pga. redusert teriflunomideksponering. Teriflunomid hemmer CYP2C8 og forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av CYP2C8-substrater. CYP1A2-substrater bør brukes med forsiktighet under behandlingen, da samtidig bruk kan føre til redusert virkning av disse preparatene. Ved samtidig bruk av warfarin og teriflunomid er det sett 25% reduksjon av høyeste INR. Tett oppfølging og INR-kontroll anbefales. Teriflunomid hemmer OAT3, og forsiktighet anbefales ved samtidig bruk med OAT3-substrater. For rosuvastatin anbefales dosereduksjon på 50% ved samtidig bruk av teriflunomid. For andre substrater av BCRP og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere, bør samtidig administrering av teriflunomid skje med forsiktighet. Pasienten bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på for høy eksponering, og dosereduksjon bør vurderes. For vaksinasjon, se Forsiktighetsregler.

Graviditet, amming og fertilitet: Se Kontraindikasjoner. Graviditet: Sikker prevensjon må brukes under og etter behandling

så lenge plasmakonsentrasjonen av teriflunomid er >0,02 mg/liter. Det er mulig at man ved mistanke om graviditet kan redusere risikoen for fosteret ved rask og umiddelbar akselerert eliminasjon. Dersom graviditet ønskes, kreves verifisering med 2 separate plasmakonsentrasjonsmålinger med minst 14 dagers mellomrom, og en periode på 1,5 måned mellom første forekomst av plasmakonsentrasjon <0,02 mg/liter og befruktning, også etter akselerert eliminasjon. Hvis akselerert eliminasjon ikke brukes, kan man forvente at plasmanivået av teriflunomid er >0,02 mg/liter i gjennomsnittlig 8 måneder, men hos noen kan det ta opptil 2 år. Risikoen for embryoføtal toksisitet overført via mannen anses som lav. Amming: Kontraindisert pga. utskillelse i morsmelk. Fertilitet: Ingen påvirkning forventes.

Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hud: Alopesi. Lever/galle: Økt ALAT. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi, nøytropeni. Gastrointestinale: Oppkast, tannpine, øvre abdominalsmerter. Generelle: Asteni, smerte. Hjerte: Palpasjoner. Hud: Akne, utslett. Immunsystemet: Milde allergiske reaksjoner. Infeksiøse: Bronkitt, cystitt, faryngitt, influensa, laryngitt, oral herpes, sinusitt, tanninfeksjon, tinea pedis, urinveisinfeksjon, viral gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjon. Kar: Hypertensjon. Kjønnsgener/bryst: Menoragi. Lever/galle: Økt ASAT, økt γ-GT. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskel-skjelettsmerter, myalgi. Nevrologiske: Isjias, karpaltunnelsyndrom, parestesi. Nyre/urinveier: Pollakisuri. Psykiske: Angst. Undersøkelser: Redusert antall leukocytter, redusert antall nøytrofile, vekttap, økt CK. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Mild trombocytopeni. Hud: Neglelidelser. Nevrologiske: Hyperestesi, nevralgi, perifer nevropati. Skader/komplikasjoner: Posttraumatisk smerte. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Pankreatitt, stomatitt. Hud: Alvorlige hudreaksjoner, psoriasis (inkl. pustuløs psoriasis). Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner (akutte eller forsinkede, inkl. anafylaksi og angioødem). Infeksiøse: Alvorlige infeksjoner (inkl. sepsis). Lever/galle: Akutt hepatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Stoffskifte/ernæring: Dyslipidemi.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Ingen erfaring. Behandling: Kolestyramin eller aktivt kull kan akselerere eliminasjonen. Akselerert eliminasjonsprosedyre: Etter seponering av teriflunomid: Kolestyramin 8 g (ev. 4 g hvis 8 g ikke tolereres godt) 3 ganger daglig i 11 dager, alternativt aktivt kull-pulver 50 g hver 12. time i 11 dager. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A A31 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: Klassifisering: Immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaper. Virkningsmekanisme: Hemmer enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHO-DH), som er nødvendig for de novo-syntese av pyrimidin. Dette gir redusert proliferasjon av celler i celledeling, som trenger de novo-syntese av pyrimidin for å utvikles. Nøyaktig mekanisme for terapeutisk virkning på MS er ikke fullt ut forstått, men medieres av et redusert antall lymfocytter. Absorpsjon: Median T_{max} er 1-4 timer etter gjentatt oral administrering. Biotilgjengeligheten er nesten 100%. 95% av steady state-konsentrasjonen oppnås etter ca. 100 dager (3,5 måneder). Beregnet AUC-akkumuleringsrate er ca. 34 ganger. Proteinbinding: >99% til plasmaproteiner. Halveringstid: Medianverdien for t_{1/2} er ca. 19 dager etter gjentatte doser på 14 mg. Metabolisme: Metaboliseres i moderat grad og er eneste komponent som detekteres i plasma. Utskillelse: Utskilles gjennom mage-tarmkanalen, i hovedsak uendret via gallen og høyst sannsynlig ved direkte sekresjon. Elimineres langsomt fra plasma. Uten akselerert eliminasjon tar det i gjennomsnitt 8 måneder å oppnå plasmakonsentrasjoner <0,02 mg/liter, men pga. individuelle variasjoner kan det ta opptil 2 år. Akselerert eliminasjon kan brukes når som helst etter seponering.

Pakninger og priser: 28 stk.¹ (blister) kr 8823,60. 84 stk.¹ (blister) kr 26398,40.

Refusjon:

¹ H-resept: L04A A31_1 Teriflunomid

Refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe.

Vilkår: (216)

Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

Sist endret: 08.11.2019

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 16.01.2020

Referanser

1. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/definition-of-MS
2. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS
3. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Secondary-progressive-MS/When-the-transition-to-SPMS-occurs
4. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Progressive-relapsing-MS
5. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Symptoms-diagnosis/MS-symptoms
6. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/what-causes-MS
7. National Multiple Sclerosis Society. Definitions of MS. Sjekket 11. mars 2020. www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-gets-MS
8. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.1
9. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.2
10. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.3
11. Gold R and Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. Acta Neurol Scand. 2011;124:75-84
12. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 5.1
13. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2011; 365:1293-303
14. Confavreux C, Connor P, Comi G. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 247-56
15. Aubagio pakningsvedlegg punkt 3
16. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/aubagio-sanofi-aventis-585415-sett> 11.mars 2020
17. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.4
18. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.8
19. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 4.6
20. Aubagio SPC 16.01.2020 Avsnitt 5.2

Handwriting practice area with 20 horizontal dashed lines.

HJELP TIL Å LEVE BEDRE MED MS.

MS-guiden.no

SANOFI GENZYME



sanofi-aventis Norge AS
Prof. Kohtsvei 5-17, 1366 Lysaker, Norway | Tlf: +47 67 10 71 00
www.sanofi.no | www.ms-guiden.no