

Oppstart av TECFIDERA[®] (dimetylfumarat) behandling

Tecfidera er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multippel sklerose¹.

Daglig dosering¹:

- Startdose: 120 mg to ganger daglig de første 7 dagene.
- Vedlikeholdsdose: 240 mg to ganger daglig.

Tecfidera bør tas sammen med mat.

Før behandlingsstart¹:

- Sjekk pasienten for overfølsomhet overfor virkestoffene i Tecfidera.
- Pasienter som behandles med Tecfidera kan utvikle alvorlig langvarig lymfopeni.
- Utfør en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter. Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med Tecfidera.
- Vurdering av nyrefunksjonen (f.eks kreatinin, blodureanitrogen og urinanalyse) og leverfunksjon(f.eks ALAT, ASAT og bilirubin).
- Informer om flushing og GI-problematikk og mulige tiltak for å redusere slike hendelser.
- Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med Tecfidera før infeksjonen(e) er borte.
- Det bør foreligge en MR-undersøkelse, vanligvis ikke eldre enn 3 måneder, som skal brukes som referanse. Behovet for ytterligere MR- skanning bør vurderes i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger. MR-undersøkelser kan betraktes som en del av økt årvåkenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål.

Etter behandlingsstart¹:

- Etter behandlingsstart skal en fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter, utføres hver 3. måned.
- Vurderinger av nyrefunksjonen (f.eks kreatinin, blodureanitrogen og urinanalyse) anbefales etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6.-12.måned og når det er klinisk indisert.
- Vurdering av serumaminotransferaser (f.eks. ALAT, ASAT) og totalt bilirubinnivå anbefales under behandling når det er klinisk indisert.
- Ved flushing og GI-problematikk kan det hjelpe å trappe ned til 120 mg to ganger daglig i opptil en måned.
- Tecfidera bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocyttall $<0,5 \times 10^9$ /liter) som varer i mer enn 6 måneder, på grunn av økt risiko for PML.
- Lymfocyttallet bør følges opp til dette er gjenopprettet. Etter gjenoppretting av lymfocyttallet og i fravær av andre behandlingalternativer, bør avgjørelsen om hvorvidt behandling med Tecfidera skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.
- Nytte/risiko skal vurderes hos pasienter med lymfocyttall $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og $< 0,8 \times 10^9$ /liter i mer enn seks måneder.
- Tilfeller av anafylaksi/anafylaktoid reaksjon er rapportert ved bruk av Tecfidera etter markedsføring. Symptomer kan omfatte dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett og urticaria. Mekanismen ved dimetylfumaratindusert anafylaksi er ukjent. Disse reaksjonene oppstår vanligvis etter første dose, men kan også oppstå når som helst under behandlingen, og kan være alvorlige og livstruende. Pasienter skal instrueres om å seponere Tecfidera og oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke startes opp igjen.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON¹

Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Oppstart med Tecfidera må vurderes nøye dersom pasienten har:

- Alvorlig nyresykdom
- Alvorlig leversykdom
- En sykdom i mage eller tarm
- Alvorlig infeksjon (slik som lungebetennelse)

Bivirkninger:

De vanligste bivirkningene (insidens $\geq 10\%$) hos pasienter behandlet med Tecfidera var flushing og gastrointestinale bivirkninger (dvs. diaré, kvalme, magesmerter, smerter i øvre del av magen). Flushing og gastrointestinale bivirkninger begynner vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever flushing og gastrointestinale bivirkninger, kan disse bivirkningene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Tecfidera. De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering (insidens $> 1\%$) hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

Før forskrivning, sjekk preparatomtalen for kontraindikasjoner, advarsler, forsiktighetsregler og monitorering av behandling.

Tecfidera «Biogen»

Middel mot multipel sklerose. ATC-nr.: L04AX07

C ENTEROKAPSLER, harde 120 mg og 240 mg: Hver kapsel inneholder Dimetylfumarat 120 mg, resp. 240 mg, hjelpestoff: Fargestoff: Brilljantblå FCF (E 133), gult og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av voksne med relapsende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose (se SPC for viktig informasjon vedrørende populasjoner der effekten er klarlagt). **Dosering:** Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av multipel sklerose (MS). Startdose: 120 mg 2 ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til anbefalt vedlikeholdsdose på 240 mg 2 ganger daglig. Midlertidig dosereduksjon til 120 mg 2 ganger daglig kan reduserer forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Anbefalt vedlikeholdsdose 240 mg 2 ganger daglig bør gjenopptas innen 1 måned. **Glemt dose:** Dobbel dose skal ikke tas. Glemt dose skal kun tas hvis det blir ≥ 4 timer mellom dosene, ellers vente til neste planlagte dose. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt lever- og nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. **Barn og ungdom:** 10-18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis. < 10 år: Ikke relevant ved godkjent indikasjon. **Eldre:** Begrensede data. Ingen dosejustering anses nødvendig. **Administrering:** Tas med mat. Skal svelges hele med litt vann. Kapselen eller innholdet skal ikke knuses, deles, oppløses, suges eller tygges. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). **Forsiktighetsregler:** **Blood-laboratorieundersøkelser:** Endringer i laboratorietester for nyrefunksjon er sett, klinisk betydning er ukjent. Vurdering av nyrefunksjon (f.eks. kreatinin, blodureanogener, urinalyse) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneder, deretter hver 6-12. måned og når klinisk indiser. Legemiddelindusert leverskade, inkl. akutte leverenzymmer (≥ 3 x øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet totalt bilirubin (≥ 2 x ULN) kan oppstå, enten umiddelbart eller etter flere uker eller mer. Opphør etter seponering. Vurdering av aminotransferaser (f.eks. ALAT, ASAT) og totalt bilirubin i serum anbefales før behandlingsstart og under behandling når klinisk indiser. **Lymfopeni:** Kan utvikles. Før behandlingsstart skal ny fullstendig blodcelletelling, inkl. lymfocytter, utføres. Ved lymfocytall under normalområdet bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før behandlingsstart. Ingen erfaring ved allerede lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises. Behandling bør ikke innledes ved alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter). Etter behandlingsstart skal fullstendig blodcelletelling, inkl. lymfocytter, utføres hver 3. måned. Pga. økt risiko for PML anbefales økt årvaktenhet ved lymfopeni. Behandling bør seponeres ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter > 6 måneder), nytte-riksforholdet bør vurderes ved vedvarende moderat redusert absolutt lymfocytall ($\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og $< 0,8 \times 10^9$ /liter i > 6 måneder), regelmessig kontroll av absolutt lymfocytall anbefales ved verdier under nedre grense for normalområdet. Ytterligere faktorer som kan øke den enkelte risiko for PML bør vurderes. Lymfocytallet bør følges opp til det er gjenopprettet. Etter gjenoppsett, og i fravær av andre behandlingsalternativer, bør avgjørelse om ev. gjenopptak av behandling baseres på klinisk vurdering. MR: Før behandlingsstart bør en MR-undersøkelse fra baseline (vanligvis ikke > 3 måneder) foreligge som referanse. Behov for ytterligere MR-skanning bør vurderes iht. nasjonale/lokale anbefalinger. MR-undersøkelser er en del av økt årvaktenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål. PML: Er rapportert. Kan være dødelig eller gi alvorlig nedsatt funksjonsevne. Er sett ved lymfopeni (lymfocytall under nedre grense for normalområdet). Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risiko for PML ved behandling, men risiko kan ikke utelukkes ved mild lymfopeni. Ytterligere risikofaktorer for PML ved lymfopeni: Behandlingsvarighet (PML er sett etter ca. 1-5 års behandling), kraftig reduksjon i CD4+ og spesiell CD8+ T-celler, tidligere immunsuppressiv/immunmodulerende behandling. Det bør vurderes om symptomer indikerer neurologisk dysfunksjon og om de ev. er typiske for MS eller forenlig med PML. Ved første tegn/symptomer på PML skal behandlingen avbrytes og egnede diagnostiske undersøkelser utføres, inkl. bestemmelse av JCV-DNA i cerebrospinalvæske vha. PCR. Symptomene kan ligne et MS-anfall. Typiske symptomer er varierte, utvikles i løpet av dager til uker og omfatter tiltagende svekkelse i én side av kroppen, kløstede bevegelser av armer/ben, synsforstyrrelser, endringer i tanker, hukommelse i én side av kroppen som medfører forvirring og personlighetsforandringer. Lege og partner/omsorgsperson bør være spesielt oppmerksom på symptomer som tyder på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til. PML kan kun forekomme ved JCV-infeksjon. Påvirkning av lymfopeni på nøktagtheten av anti-JCV-antistoffet er ikke undersøkt ved behandling. Negativ anti-JCV-antistofftest (ved normale lymfocytall) utelukker ikke muligheten for senere JCV-infeksjon. Ved utvikling av PML skal behandlingen seponeres permanent. **Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling:** Effekt og sikkerhet ved bytte fra annen sykdomsmodifiserende behandling er ikke undersøkt. Bidrag fra tidligere immunsuppressiv behandling tas i betraktning for å unngå additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS. Fullstendig blodcelletelling anbefales før og under behandling (se Blood-laboratorieundersøkelser). **Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon, alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom:** Preparatet er ikke undersøkt ved disse tilstandene, og forsiktighet bør utvises. Flushing: Sannsynligvis prostaglandinmediert. En kort behandlingskur med 75 mg acetylsalisylsyre (ASA) uten enterodrasjering kan være gunstig ved ukseptabel flushing da forekomst og alvorlighetsgrad reduseres. Se Interaksjoner. Ved alvorlige flushing-reaksjoner bør en være oppmerksom på at dette kan være overfølsomhets- eller anafylaktiske reaksjoner. **Anafylaksi/anafylaktiske reaksjoner:** Er sett med symptomer som dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett og urticaria. Oppstår vanligvis etter 1. dose, men kan oppstå når som helst under behandling. Kan være alvorlige og livstruende. Pasienten skal instrueres om å seponere preparatet og oppsøke lege umiddelbart ved symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke restarteres. **Infeksjoner:** Ved utvikling av alvorlig infeksjon bør seponering vurderes og fordelrisiko vurderes før behandling gjenopptas. Pasienten bør anmodes om å rapportere infeksjonssymptomer til lege. Ved alvorlig infeksjon bør ikke behandling initieres før infeksjonen er borte. Ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall $< 0,8 \times 10^9$ /liter eller $< 0,5 \times 10^9$ /liter. Ved fortsatt behandling ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni, kan risiko for opportunistiske infeksjoner, inkl. PML, ikke utelukkes. **Herpes zoster:** Tilfeller er sett (de fleste ikke alvorlige). Alvorlige tilfeller, inkl. disseminert herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infeksjon, herpes zoster meningoencefalitt og herpes zoster meningomyelitt er rapportert, og kan oppstå når som helst under behandlingen. Pasienter skal overvåkes for tegn/symptomer på herpes zoster, spesielt ved samtidig lymfopeni. Ved herpes zoster skal egnet behandling gis. Opphald i dimetylfumaratbehandlingen bør vurderes ved alvorlig infeksjon, inntil denne er borte. **Fanconis syndrom:** Tilfeller er rapportert for dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarasyrester. Syndromet er vanligvis reversibelt, og tidlig diagnostisering og seponering av dimetylfumarat er viktig for å forhindre nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi. Viktigste tegn: Proteineri, glukosuri (med normalt blodsukkernivå), hyperaminoasyruuri og fosfaturi (mulig samtidig med hypofosfatem). Ved progresjon kan symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhet oppstå, og i sjeldne tilfeller hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-

lokalisert bensmerter, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer. Syndromet kan forekomme uten økt kreatininnivå eller lav GFR. Ved uklare symptomer bør Fanconis syndrom overveies og hensiktsmessige undersøkelser utføres. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Preparatet er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling, og forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering. Samtidig behandling av anfall med i.v. kortikosteroider er ikke forbundet med klinisk relevant økning i infeksjon. Samtidig administrering av ikkelevende vaksiner iht. nasjonalt vaksineringsprogram kan vurderes. Levende vaksiner kan gi økt risiko for klinisk infeksjon, og bør ikke gis under behandling med mindre nytten av vaksiner oppveier potensiell risiko for infeksjon, og bare i umtakstilfeller. Samtidig bruk av andre fumarasyrederivater (topisk eller systemisk) bør unngås. I.m. interferon beta-1a og glatirameracetat endrer ikke farmakokinetikken til dimetylfumarat. ASA gitt 30 minutter før Tecfidera i hhv. 4 dager og 4 uker, endrer ikke farmakokinetisk profil. Potensiell risiko ved ASA-behandling bør vurderes før samtidig administrering. Kontinuerlig langtidsbruk (> 4 uker) av ASA er ikke undersøkt. Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, diuretika, NSAID, litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri). Inntak av store mengder sterke alkoholholdige drikker (≈ 30 volum%) bør unngås i 1 time før og 1 time etter administrering pga. mulig økt hyppighet av gastrointestinale bivirkninger. Preparatet påvirker ikke effekten av et peroral antikonseptivum med norgestimat og etinyllostradiol. Interaksjon med perorale antikonseptiva som inneholder progestogener forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen/begrenset mengde data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, og preparatet anbefales ikke under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker egnet prevensjon. Skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, og dersom potensiell fordel av behandlingen oppveier potensiell risiko for fosteret. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes. Fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren bør tas i betraktning. **Fertilitet:** Prekliniske studier tyder ikke på økt risiko for redusert fertilitet. **Bivirkninger:** De vanligste bivirkningene, flushing og gastrointestinale bivirkninger, begynner vanligvis tidlig i behandlingen (1. måned), og kan hos noen gjenta seg under hele behandlingen. De fleste tilfellene er av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Tolerabiliteten kan økes ved samtidig matinntak.

Frekvens	Bivirkning	Abdominalsmerte, diaré, kvalme, øvre abdominalsmerte
Svært vanlige	Gastrointestinale	Abdominalsmerte, diaré, kvalme, øvre abdominalsmerte
	Kar	Flushing
	Undersøkelser	Ketonuri
Vanlige	Blood/lymf	Leukopeni, lymfopeni
	Gastrointestinale	Dyspepsi, gastritt, gastrointestinale lidelser, oppkast
	Generelle	Varmefølelse
	Hud	Erytem, kløse, utslett
	Infeksiøse	Gastroenteritt
	Kar	Hetetokter
	Lever/galle	Økt ALAT, økt ASAT
Neurologiske	Svie	
Nyre/urinveier	Proteinuri	
Mindre vanlige	Undersøkelser	Albumin i urinen, redusert antall hvite blodceller
	Blood/lymf	Trombocytopeni
	Immunsystemet	Overfølsomhet
Ukjent frekvens	Immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon, angioødem, dyspné, hypoksi, hypotensjon
	Infeksiøse	Herpes zoster, progressiv multifokal leukoencefalopati
	Lever/galle	Legemiddelindusert leverskade

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: I samsvar med bivirkningsprofilen. **Behandling:** Symptomatisk og støttende som klinisk indiser. Se Giftinformasjonens anbefalinger for dimetylfumarat N07X X09 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Ikke fullstendig klarlagt. Antinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Prekliniske studier indikerer at farmakodynamiske effekter hovedsakelig er medierte gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nr2f (erytroid transkripsjonsfaktor 2). Dimetylfumarat oppregulerer Nr2f-avhengige antioksidantgener hos pasienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, kinon 1, NQO1). Dimetylfumarat og hovedmetabolitten monometylfumarat gir betydelig redusert immuncelleaktivitet og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner, som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. Hos psoriasispasienter påvirkes lymfocytisk produksjon (T_H2). Lymfocytall reduseres med gjennomsnittlig 30% det 1. året, med et påfølgende platå. **Absorpsjon:** T_{max} 2-2,5 timer. Etter 240 mg 2 ganger daglig er C_{max} 1,72 mg/liter og AUC 8,02 timer x mg/liter. Samlet øker C_{max} og AUC ca. doseproposjonalt i området 120-360 mg. Proteinbinding: 27-40%. **Fordeling:** Tilsynelatende Vd etter inntak av 240 mg er 60-90 liter. **Halveringstid:** Ca. 1 time. Vanligvis ikke gjenværende monometylfumarat i sirkulasjonen etter 24 timer. **Metabolisme:** Dimetylfumarat metaboliseres i stor grad. Gjennomgår rask presystemisk hydrolyse via esterase og omdannes til den aktive hovedmetabolitten monometylfumarat. Videre metaboliseres via trikarboksylsyresyklus. **Utskillelse:** 60% elimineres ved ekspirasjon av CO₂. Ca. 16% via nyrene, 0,9% via feces. $< 0,1\%$ uendret i urin. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser:** 120 mg: 14 stk. 1 (blister) 392438. 240 mg: 56 stk. 1 (blister) 400574. **Refusjon:** 'H'-resept: L04A X07_1 Dimetylfumarat

Sist endret: 21.12.2020
Basert på SPC godkjent av SLV: 11/2020

Referanse: 1. Tecfidera preparatomtale 11/2020 avsnitt 4.1-4.4, 4.8 og 5.1

