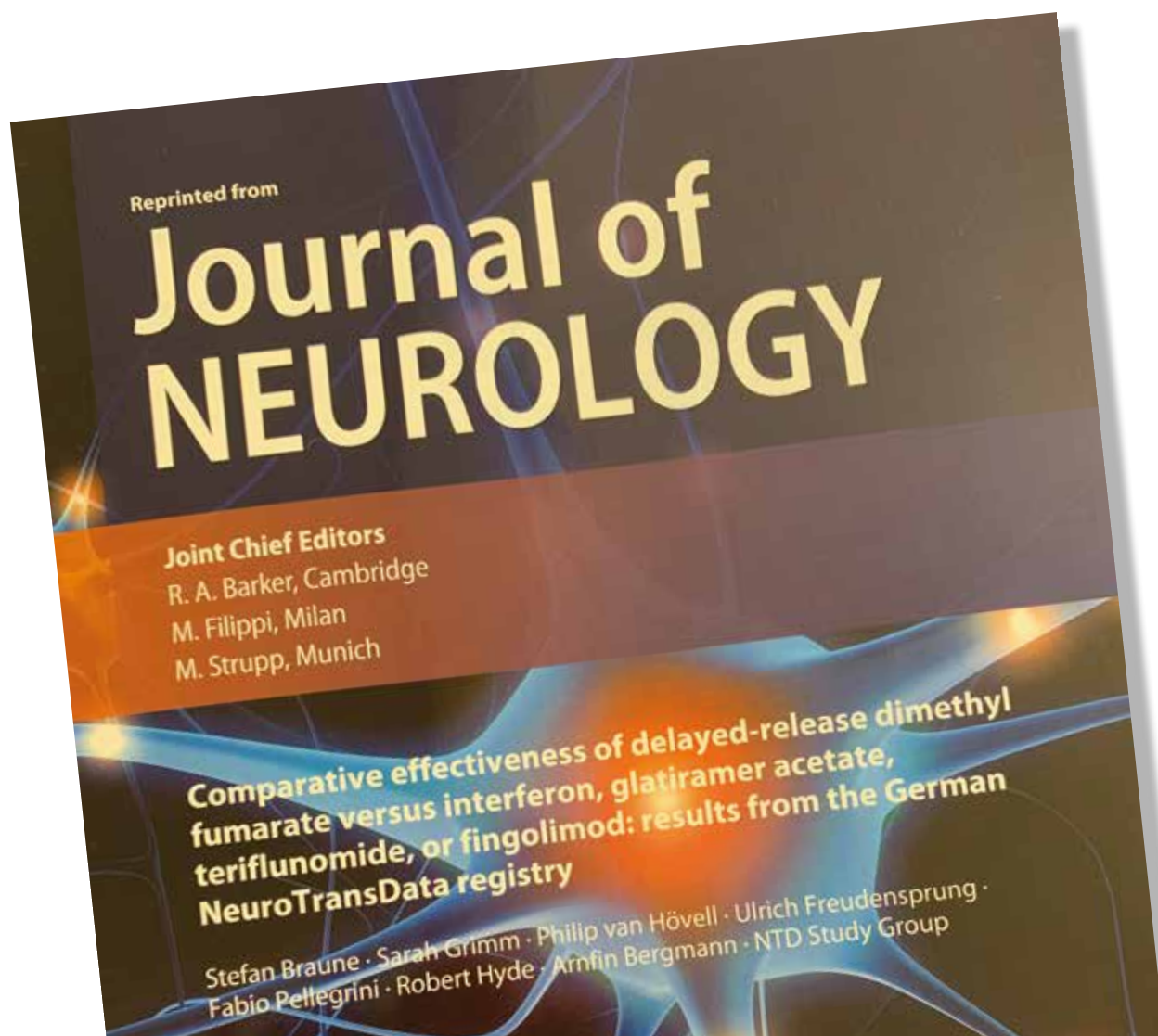


# Sammenlignbar effekt av dimetylfumarat vs. interferon, glatirameracetat, teriflunomid og fingolimod: Resultater fra det tyske NeuroTransData-registeret

Stefan Braune, Sarah Grimm, Philip van Hövell, Ulrich Freudensprung, Fabio Pellegrini, Robert Hyde, Arnfin Bergmann, NTD Study Group. Journal of Neurology <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9083-5>.



## VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON:

### Indikasjon<sup>1</sup>:

Behandling av voksne med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose.

### Kontraindikasjoner<sup>1</sup>:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

### Bivirkninger<sup>1</sup>:

Vanligvis milde til moderate bivirkninger som hudrødme, diaré, kvalme, øvre abdominale smerter, abdominale smerter. Moderat til svært lavt antall lymfocytter og alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet.

### Forsiktighetsregler<sup>1</sup>:

Pasienter med alvorlig nedsatt nyre-, leverfunksjon eller tarmsykdom. Tecfidera kan redusere lymfocytt-tall.

Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med Tecfidera før infeksjonen(e) er borte.

Det har forekommet tilfeller av PML ved bruk av Tecfidera og andre preparater som inneholder fumarater ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni. Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med Tecfidera avbrytes og egnede diagnostiske undersøkelser utføres.

# Introduksjon

Det finnes kun et begrenset antall direkte, prospektive sammenligninger mellom Tecfidera® og andre sykdomsmodifiserende behandlinger i kliniske studier.

Formålet med denne analysen av tyske NeuroTransData var å sammenligne effekten av Tecfidera® (dimethylfumarat) med hhv. interferoner (IFN), glatirameracetat (GA), teriflunomid (TERI) og fingolimod (FTY) til behandling av attackkvis multipel sklerose (MS) i klinisk praksis.

Propensity Score Matching (PSM)\* ble anvendt for å sikre sammenlignbarhet mellom populasjoner.

## NeuroTransData

NeuroTransData (NTD) er et tysk nettverk av nevrologer og psykiatere, grunnlagt i 2008. NTDs MS-register inneholder data fra ca. 25 000 pasienter. Registeret inneholder demografiske data samt data på kliniske variabler som innhentes ved konsultasjoner i klinikken (gj.sn. 3,7 konsultasjoner per år).

## Metode

Pasienter i behandling med Tecfidera® ble sammenlignet med IFN-, GA- og TERI-populasjoner. I tillegg ble Tecfidera® sammenlignet med FTY, både den samlede populasjonen og den populasjonen som oppfylte den europeiske indikasjonen, dvs. pasienter med høy sykdomsaktivitet som ikke hadde respondert på tidligere behandlinger eller pasienter med sykdomsaktivitet som utviklet seg raskt.

Primært effektmål var tid til første attack. De sekundære effektmålene omfattet årlig attackrate (ARR), andel pasienter uten attack etter henholdsvis 12 og 24 måneder og tid samt årsak til behandlingsopphør.

Det ble sikret at pasientpopulasjoner som inngikk i de enkelte analyser var sammenlignbare ved hjelp av Propensity Score Matching\*. Derfor ble pasienter i behandling med Tecfidera® matchet 1:1 med pasienter som fikk sammenligningsbehandlingen, slik at de to populasjonene hadde sammenlignbare baselinekarakteristika (kjønn, alder, sykdomsvarighet fra de første symptomene til behandling, antall tidligere behandlinger, EDSS-score ved baseline samt totalt antall angrep i de siste 12 og 24 månedene).

Non-pairwise censoring var den primære analysemetoden mens pairwise censoring ble brukt til sensitivitetsanalyse og vurdering av resultatenes robusthet.

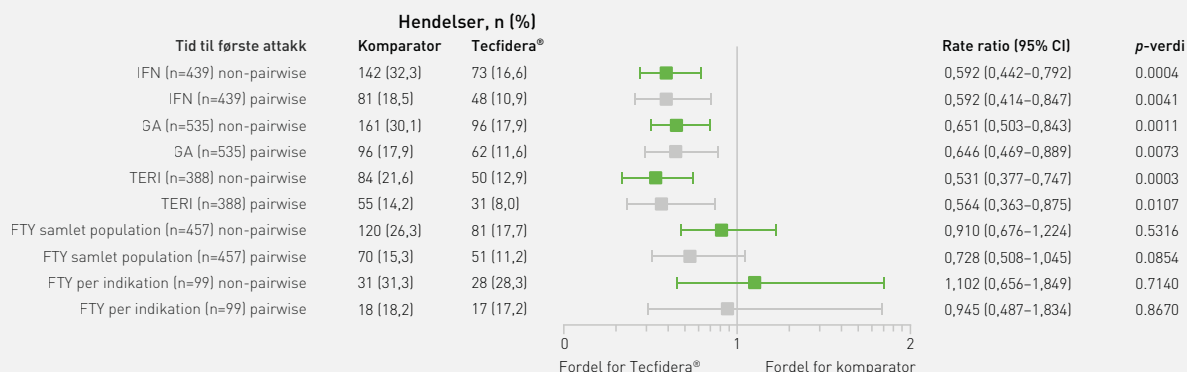
\* PSM brukes for å unngå eller redusere risikoen for seleksjonsbias (det gjelder kun for kjente confounders, mens det ikke kan redegjøres for evt. confounders som ikke inngår i databasen – f.eks. MR-scanning og kognisjonsdata). Entydig attackdefinisjon anvendes for å redusere risikoen for deteksjonsbias. Oppfølging hver 3. måned brukes for å redusere performance bias.

## Baselinekarakteristika

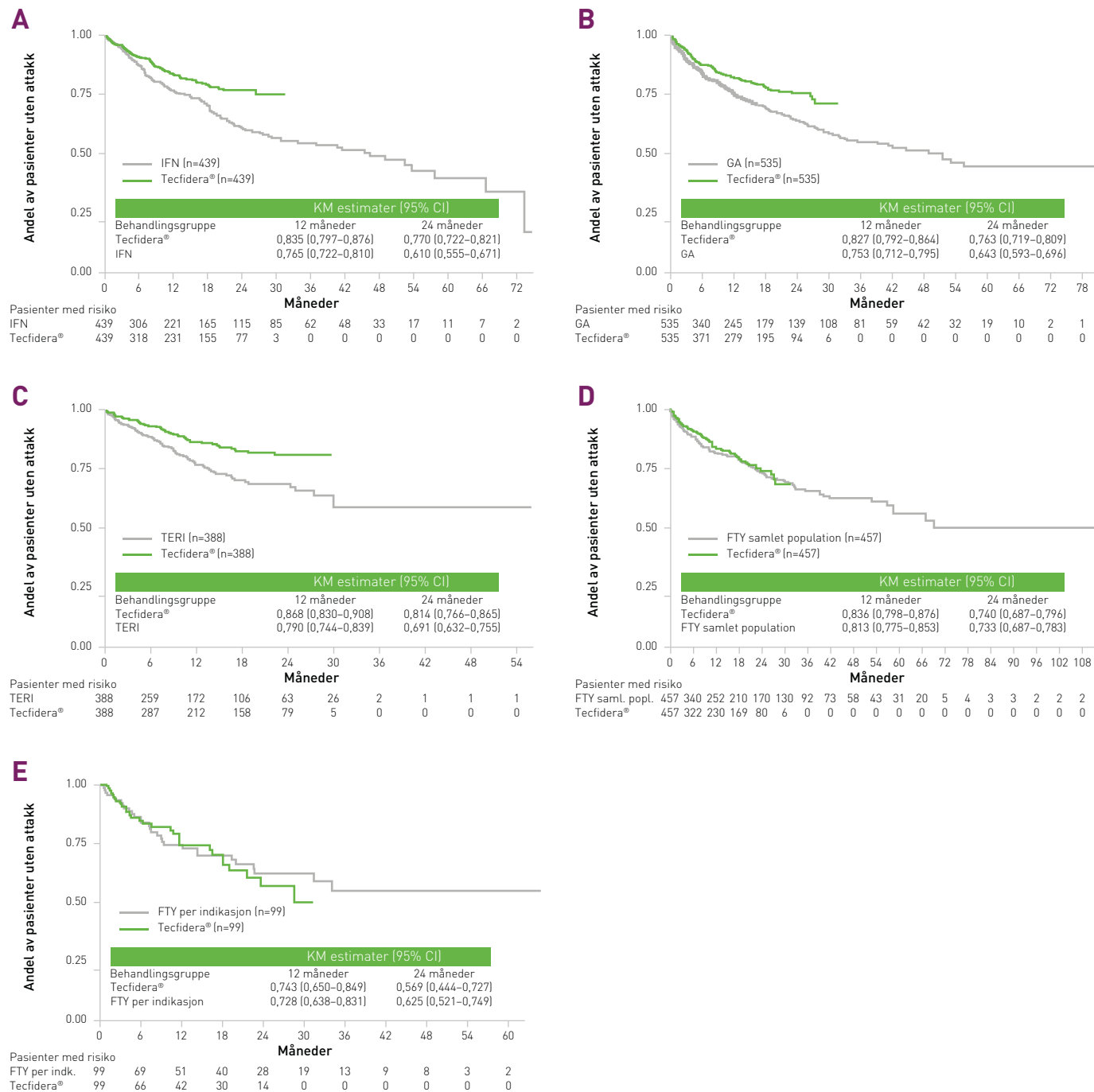
I analysen inngikk voksne pasienter ( $\geq 18$  år) med attackkvis MS,  $\geq 1$  attack og én EDSS-vurdering (Expanded Disability Status Scale) etter påbegynt behandling. Pasientgruppene i de enkelte analysene var sammenlignbare etter Propensity Score matching. Se detaljerte data for baselinekarakteristika på neste side.

### Resultater

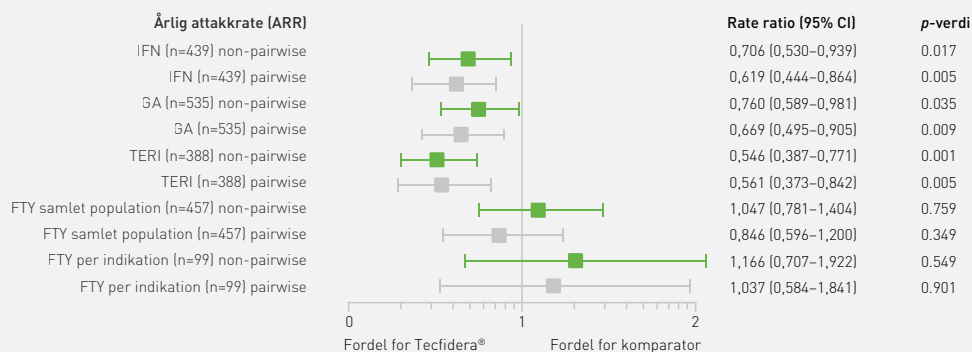
**Figur 1** Forest plot: Hazard ratio for tid til første attack for Tecfidera® vs. sammenligningspopulasjon. FTY: fingolimod, GA: glatirameracetat, IFN: interferoner, TERI: teriflunomid, CI: konfidensintervall



**Figur 2** Tid til første attacke KM overlevelsesser kurver **A** Tecfidera® vs. IFN; **B** Tecfidera® vs. GA; **C** Tecfidera® vs. TERI; **D** Tecfidera® vs. FTY samlet populasjon; **E** Tecfidera® vs. FTY per indikasjon. FTY: fingolimod, GA: glatirameracetat, IFN: interferoner, TERI: teriflunomid, CI: konfidensintervall, KM: Kaplan Meier



**Figur 3** Forest plot: årlig attackerate (ARR) for Tecfidera® vs. sammenligningspopulasjoner. FTY: fingolimod, GA: glatirameracetat, IFN: interferoner, TERI: teriflunomid, CI: konfidensintervall



# Baselinekarakteristika

Tabell 1: Baselinekarakteristika av pre- og post-matchede populationer for interferon, glatirameracetat, og teriflunomid.

Baselinefaktor	Tecfidera® vs interferoner								Tecfidera® vs glatirameracetat							
	Pre-matchede				Post-matchede				Pre-matchede				Post-matchede			
	DMF (n=474)	IFN (n=1385)	d	p-verdi	DMF (n=439)	IFN (n=439)	d	p-verdi	DMF (n=700)	GA (n=709)	d	p-verdi	DMF (n=535)	GA (n=535)	d	p-verdi
Kvinner	71,3%	71,7%	0,009	0,918	71,1%	74,5%	0,077	0,301	70,4%	75,0%	0,104	0,06	71,8%	71,2%	0,012	0,885
Alder (år)	39,9 (10,56)	36,7 (10,49)	- 0,305	0,000	39,1 (10,39)	39,9 (10,87)	0,079	0,358	39,4 (10,79)	37,9 (10,28)	- 0,142	0,007	39,0 (10,74)	38,9 (10,34)	- 0,011	0,932
Median EDSS (Q25, Q75)	1,5 (1-2,5)	1,5 (0-2)	- 0,169	0,004	1,5 (1-2,5)	1,5 (0-2,25)	- 0,022	0,830	1,5 (1-2,5)	1,5 (1-2)	- 0,107	0,076	1,5 (1-2,5)	1,5 (1-2,5)	0,003	0,639
Sykdomsvarighet i måneder (SD)	87,3 (87,8)	59,0 (80,8)	- 0,335	0,000	81,0 (83,8)	86,8 (99,3)	0,063	0,858	92,7 (91,1)	66,1 (75,3)	- 0,319	0,000	78,0 (80,4)	78,2 (80,6)	0,003	0,963
Antall tidligere DMTer, %																
0	69,2%	92,2%			74,7%	77,0%			46,9%	70,9%			60,9%	62,2%		
1	30,0%	7,7%	0,61	0,000	24,6%	22,6%	0,058	0,025	52,0%	28,9%	0,512	0,000	38,9%	37,6%	0,027	0,392
2	0,8%	0,1%			0,7%	0,5%			1,1%	0,1%			0,2%	0,2%		
Totalt antall attakker, seneste 12 måneder, %																
0	66,7%	54,2%			64,2%	66,1%			66,9%	60,5%			63,2%	64,9%		
1	28,3%	38,3%			30,3%	28,5%			26,6%	31,5%			29,3%	28,2%		
2	4,4%	6,8%	0,269	0,000	4,8%	5,0%	0,079	0,682	5,9%	6,2%	0,157	0,070	6,5%	5,8%	0,047	0,882
3	0,2%	0,5%			0,2%	0,0%			0,6%	1,4%			0,7%	0,9%		
4+	0,4%	0,1%			0,5%	0,5%			0,1%	0,4%			0,2%	0,2%		
Totalt antall attakker, seneste 24 måneder, %																
0	60,8%	50,5%			58,3%	60,8%			57,1%	55,6%			57,2%	58,3%		
1	28,9%	37,8%			30,8%	27,8%			28,9%	30,5%			28,8%	27,7%		
2	8,4%	9,3%	0,212	0,004	8,9%	9,8%	0,082	0,644	10,4%	9,2%	0,083	0,655	9,5%	9,2%	0,035	0,958
3	1,3%	1,7%			1,4%	0,9%			2,6%	3,7%			3,4%	3,7%		
4+	0,6%	0,6%			0,7%	0,7%			1,0%	1,1%			1,1%	1,1%		
C-statistikk	0,692				0,539				0,668				0,524			

Tabell 1 fortsetter:

Baselinefaktor	Tecfidera® vs teriflunomid							
	Pre-matchede				Post-matchede			
	DMF (n=917)	TERI (n=388)	d	p-verdi	DMF (n=388)	TER (n=388)	d	p-verdi
Kvinner	72,7%	66,8%	0,131	0,035	67,8%	66,8%	0,022	0,813
Alder (år)	39,8 (10,60)	44,1 (9,67)	0,419	0,000	44,2 (10,29)	44,1 (9,67)	- 0,017	0,621
Median EDSS (Q25, Q75)	1,5 (1-2,5)	2 (1-3)	0,075	0,122	2 (1-3)	2 (1-3)	- 0,044	0,572
Sykdomsvarighet i måneder (SD)	99,2 (89,1)	119,6 (102,1)	0,214	0,001	122,5 (104,1)	119,6 (102,1)	- 0,028	0,730
Antall tidligere DMTer, %								
0	35,9%	38,4%			36,1%	38,4%		
1	53,9%	53,6%	0,086	0,380	54,9%	53,6%	0,055	0,737
2	10,3%	8,0%			9,0%	8,0%		
Totalt antall attakker, seneste 12 måneder, %								
0	68,8%	67,0%			69,6%	67,0%		
1	25,0%	28,6%			26,3%	28,6%		
2	5,5%	4,1%	0,119	0,308	4,1%	4,1%	0,090	0,410
3	0,8%	0,3%			-	0,3%		
4+	-	-			-	-		
Totalt antall attakker, seneste 24 måneder, %								
0	58,2%	55,2%			57,7%	55,2%		
1	27,9%	34,0%			33,2%	34,0%		
2	10,3%	8,5%	0,153	0,179	7,5%	8,5%	0,116	0,620
3	2,5%	1,8%			1,5%	1,8%		
4+	1,1%	0,5%			-	0,5%		
C-statistikk	0,635				0,533			

d: standardisert forskjell, DMT: sykdomsmodifiserende behandling, GA: glatirameracetat, IFN: interferoner, EDSS: Expanded Disability Status Scale, Q25: nedre kvartil, Q75: øvre kvartil, TERI: teriflunomid

**Tabell 2: Baselinekarakteristika av pre- og post-matchede populationer for fingolimod samlet og fingolimod per indikasjon.**

Baselinefaktor	Tecfidera® vs fingolimod, samlet population								Tecfidera® vs fingolimod per indikasjon							
	Pre-matchede				Post-matchede				Pre-matchede				Post-matchede			
	DMF (n=793)	FTY (n=773)	d	p-verdi	DMF (n=457)	FTY (n=457)	d	p-verdi	DMF (n=99)	FTY (n=420)	d	p-verdi	DMF (n=99)	FTY (n=99)	d	p-verdi
<b>Kvinner</b>	71,6%	71,4%	0,005	0,969	72,6%	73,5%	0,020	0,824	75,8%	70,0%	0,130	0,311	75,8%	81,8%	0,149	0,345
<b>Alder (år)</b>	40,3 (10,78)	39,3 (10,05)	- 0,095	0,044	39,9 (10,95)	40,2 (9,67)	0,029	0,713	37,8 (9,6)	39,1 (10,3)	0,133	0,265	37,8 (9,6)	37,1 (9,6)	- 0,065	0,624
<b>Median EDSS (Q25– Q75)</b>	1,5 (1–2,5)	2 (1,5–3,5)	0,406	0,000	2 (1–3,5)	2 (1–3)	0,03	0,689	2 (1–3,25)	2 (1,5–3,5)	0,266	0,035	2 (1–3,25)	2 (1,5–3)	- 0,015	0,870
<b>Sykdomsvarighet i måneder (SD)</b>	98,2 (93,3)	106,6 (87,6)	0,093	0,001	104,8 (93,4)	108,1 (92,4)	0,036	0,578	95,2 (81,9)	109,6 (84,4)	0,174	0,068	95,2 (81,9)	93,9 (72,8)	- 0,016	0,955
<b>Antall tidligere DMTer %</b>																
0	41,5%	13,8%			23,0%	22,1%			-	-			-	-		
1	47,5%	71,5%	0,655	0,000	63,7%	64,1%	0,023	0,909	82,8%	83,1%	0,007	1,000	82,8%	76,8%	0,151	0,361
2	10,6%	14,5%			13,1%	13,6%			17,2%	16,9%			17,2%	23,2%		
3	0,4%	0,1%			0,2%	0,2%			-	-			-	-		
<b>Totalt antall angrep, seneste 12 måneder, %</b>																
0	69,4%	35,3%			59,1%	59,3%			1,0%	0,2%			1,0%	1,0%		
1	24,8%	38,8%			31,1%	30,6%			72,7%	58,3%			72,7%	66,7%		
2	5,0%	19,0%	0,793	0,000	8,5%	9,2%	0,059	0,715	22,2%	30,5%	0,372	0,041	22,2%	28,3%	0,141	0,450
3	0,5%	5,8%			0,9%	0,4%			3,0%	9,3%			3,0%	3,0%		
4+	0,3%	1,0%			0,4%	0,4%			1,0%	1,7%			1,0%	1,0%		
<b>Totalt antall angrep, seneste 24 måneder, %</b>																
0	59,3%	29,5%			50,5%	49,5%			48,5%	34,8%			-	-		
1	28,2%	29,4%			29,3%	30,6%			31,3%	33,6%			48,5%	44,4%		
2	8,8%	22,0%	0,776	0,000	14,2%	13,3%	0,045	0,967	13,1%	19,8%	0,317	0,051	31,3%	31,3%	0,106	0,219
3	2,5%	12,3%			3,9%	4,4%			7,1%	11,9%			13,1%	16,2%		
4+	1,1%	6,9%			2,0%	2,2%			-	-			7,1%	8,1%		
<b>C-statistikk</b>	0,780				0,519				0,635				0,586			

d: standardisert forskjell– DMF: sykdomsmodifiserende behandling– EDSS: Expanded Disability Status Scale– Q25: nedre kvartil– Q75: øvre kvartil– FTY: fingolimod

# Analysen var basert på sammenlignbare pasientgrupper

- Ved non-pairwise censoring ble det sett at tid til første attacke og årlig attackrate var signifikant lavere for Tecfidera®, sammenlignet med interferoner (IFN), glatirameracetat (GA) og teriflunomid (TERI), mens det ikke var forskjell mellom Tecfidera® og fingolimod (FTY), uansett populasjon.
- Det var ingen forskjell i tid til behandlingsopphør mellom Tecfidera® og hhv. interferoner (IFN), glatirameracetat (GA) og teriflunomid (TERI), mens tid til behandlingsopphør var kortere for Tecfidera® enn for fingolimod (FTY).
- Resultatene ovenfor kunne bekrefte ved bruk av pairwise censoring-analyse.

## Referanser

1. Tecfidera preparatomtale (SPC) 11/2020, avsnitt 4.1-4.4, 4.8
2. Braune S, Grimm S, van Hövell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, Bergmann A; NTD Study Group (2018) Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. J Neurol. 2018 Oct 16. doi: 10.1007/s00415-018-9083-5

## Tecfidera «Biogen»

Middel mot multipel sklerose.

ATC-nr.: L04AX07

**C H1 ENTEROKAPSLER, harde 120 mg og 240 mg:** Hver kapsel inneholder Dimetylfumarat 120 mg, resp. 240 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Brillantblå 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 redusere 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:** **Blodlaboratorieundersøkelser:** Endringer i laboratorietester for nyrefunksjon er sett, klinisk betydning er ukjent. Vurdering av nyrefunksjon (f.eks. kreatinin, blodurean nitrogen, urinalyse) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneder, deretter hver 6.-12. måned og når klinisk indisert. Legemiddelindusert leverskade, inkl. økte leverenzymmer (≥3 × øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet totalt bilirubin (≥2 × ULN) kan oppstå, enten umiddelbart eller etter flere uker eller mer. Opphører etter seponering. Vurdering av aminotransferaser (f.eks. ALAT, ASAT) og totalt bilirubin i serum anbefales før behandlingsstart og under behandling når klinisk indisert. **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 × 10<sup>9</sup>/liter). Etter behandlingsstart skal fullstendig blodcelletelling, inkl. lymfocytter, utføres hver 3. måned. Pga. økt risiko for PML anbefales økt årvåkenhet ved lymfopeni: Behandling bør seponeres ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall <0,5 × 10<sup>9</sup>/liter i >6 måneder), nytte-/risikoforholdet bør revurderes ved vedvarende moderat redusert absolutt lymfocytall (≈0,5 × 10<sup>9</sup>/liter og <0,8 × 10<sup>9</sup>/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. Lymfocytaltall bør følges opp til det er gjenopprettet. Etter gjenoppretting, og i fravær av andre behandlingsalternativer, bør avgjørelsen 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 årvåkenhet 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 funksjonssevne. 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 spesielt CD8+ T-celler, tidligere immunsuppressiv/immunmodulerende behandling. Det bør vurderes om symptomer indikerer neurologisk dysfunksjon og om de 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, klossete bevegelser av armer/ben, synsforstyrrelser, endringer i tanker, hukommelse og orientering 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 nøyaktigheten av anti-JCV-antistofftest 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 på utvikling av PML er mulig. PML er sett etter tidligere behandling med natalizumab. Risikoen for dette er fastslått, og PML som oppstår etter nylig seponering av natalizumab er ikke nødvendigvis forbundet med lymfopeni. De fleste bekreftede PML-tilfellene ved bruk av Tecfidera er sett etter tidligere immunmodulerende behandling. Ved bytte fra annen sykdomsmodifiserende behandling bør t1/2 og virkningsmekanisme til den andre behandlingen tas i betraktning for å unngå additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reagere videre MS. Fullstendig blodcelletelling anbefales før og under behandling (se Blodlaboratorieundersøkelser). **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 behandlingsserie med 75 mg acetylsalicylsyre (ASA) uten enterodrasjering kan være gunstig ved uakseptabel 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 fordel/risiko revurderes 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 risikoen for alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall <0,8 × 10<sup>9</sup>/liter eller <0,5 × 10<sup>9</sup>/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 meningoenfalitt og herpes zoster meningoenfalitt 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. Opphold i dimetylfumaratbehandlingen bør vurderes ved alvorlig infeksjon, inntil denne er borte. **Fanconis syndrom:** Tilfeller er rapportert for dimetylfumarat i kombinasjon med andre farmasreestere. Syndromet er vanligvis reversibelt, og tidlig diagnostisering og seponering av dimetylfumarat er viktig for å forhindre nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi. Viktigste tegn: Proteinuri, glukosuri (med normalt blodkviksnivå), hyperaminosyreuri og fosfaturi (mulig samtidig med hypofosfatemi). 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 en kort kur med i.v. kortikosteroider er ikke forbundet med klinisk relevant økning i infeksjoner. Samtidig administrering av ikke-levede vaksiner iht. nasjonalt vaksineringsprogram kan vurderes. Levede vaksiner kan gi økt risiko for klinisk infeksjon, og bør ikke gis under behandling med mindre nytten av vaksinering oppveier potensiell risiko for infeksjon, og bare i unntakstilfeller. 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 alkoholdrikke (>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 peroralt antikonseptivum med norgestimat og etinylstradiol. Interaksjon med perorale antikoagulantia som inneholder progesterogener forventes ikke. **Graviditet, amning og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen/begrenset mengde data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet, 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. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om amningen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes. Fordelene av amning for barnet og fordelene av behandling for mor 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	
Svært vanlige	Gastrointestinale	Abdominalsmerter, diaré, kvalme, øvre abdominalsmerter
	Kar	Flushing
	Undersøkelser	Ketonuri
Vanlige	Blod/lymfe	Leukopeni, lymfopeni
	Gastrointestinale	Dyspepsi, gastritt, gastrointestinale lidelser, oppkast
	Generelle	Varmefølelse
	Hud	Erytem, kløe, utslett
	Infeksiøse	Gastroenteritt
	Kar	Hetektokter
	Lever/galle	Økt ALAT, økt ASAT
	Neurologiske	Svie
	Nyre/urinveier	Proteinuri
Undersøkelser	Albumin i urinen, redusert antall hvite blodceller	
Mindre vanlige	Blod/lymfe	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 indisert. Se Giftinformasjonens anbefalinger for dimetylfumarat N07X X09 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** **Virkningsmekanisme:** Ikke fullstendig klarlagt. Antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Prekliniske studier indikerer at farmakodynamiske effekter hovedsakelig er mediert gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nr1f2 (erytroid transkripsjonsfaktor 2). Dimetylfumarat oppregulerer Nr1f2-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 psoriasispatienter påvirkes lymfocyttenotyper ved nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (TH1, TH17), og i retning antiinflammatorisk produksjon (TH2). Lymfocytall reduseres med gjennomsnittlig 30% det 1. året, med et påfølgende platå. **Absorpsjon:** T<sub>max</sub> 2-2,5 timer. Etter 240 mg 2 ganger daglig er C<sub>max</sub> 1,72 mg/liter og AUC 8,02 timer × mg/liter. Samlet øker C<sub>max</sub> 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 vha. esteraser og omdannes til den aktive hovedmetabolitten monometylfumarat. Videre metabolisme via trikarboksylsyresyklus. **Utskillelse:** 60% elimineres ved ekspirasjon av CO<sub>2</sub>. 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. (blister) 392438, kr. 1681,60. 240 mg: 56 stk. (blister) 400574, kr. 12115,00. **Refusjon:** 'H'-resept: L04A X07\_1 Dimetylfumarat

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