

Eliminasjons- prosedyre for

Aubagio[®] (teriflunomid)

Hva er akselerert eliminasjonsprosedyre?

Akselerert eliminering av medikamenter kan brukes i enkelte situasjoner for raskt å redusere plasmakonsentrasjonen av et legemiddel. En akselerert eliminasjonsprosedyre er tilgjengelig for Aubagio® (teriflunomid). Aubagio® er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose¹.

Når brukes akselerert eliminasjonsprosedyre?

Akselerert eliminasjonsprosedyre bør brukes etter seponering av Aubagio® når:

- Man blir gravid mens man står på Aubagio®²
- Pasienten som får Aubagio® ønsker å bli gravid²
- Mistanke om medikamentindusert leverskade³
- Akselerert fjerning av medikament er ønskelig³

Prosedyren er også anbefalt etter seponering av behandling hos kvinner i fertil alder eller i tilfeller av klinisk signifikant toksisitet².

Hvorfor er akselerert eliminering påkrevd i situasjonene?

Aubagio® elimineres sakte fra plasma. Uten akselerert eliminasjonsprosedyre tar det i gjennomsnitt 8 måneder eller opp til 2 år hos noen pasienter før de har en plasmakonsentrasjon på <0.02 mcg/mL¹. Ved akselerert eliminasjonsprosedyre kan disse lave plasmakonsentrasjonene være nådd innen 11 dager².

Behandling	Dose	Behandlingstid
Kolestyramin	8g tid	11 dager
Kolestyramin	4g tid	11 dager
Aktivt kull	50g tid	11 dager

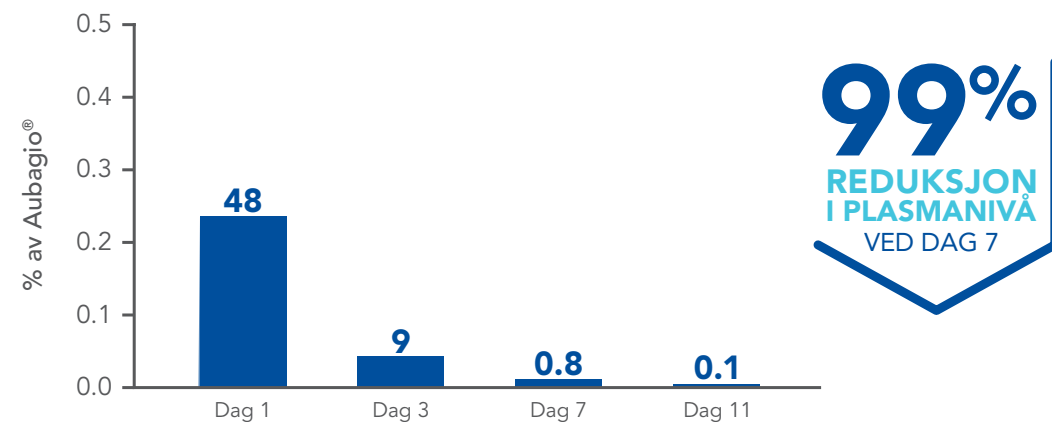
Etter 11 dagers administrasjon med kolestyramin eller aktivt kull er plasmakonsentrasjonen av Aubagio® redusert med >98%⁴. Pasienter som er gravide eller som ønsker å bli gravide, tar en blodprøve for å bekrefte at blodverdiene er <0.02 mcg/mL, et nivå som er antatt å ha minimal risiko på fosteret².

Plasmakonsentrasjonen av Aubagio® etter akselerert eliminering⁴

Etter avsluttet behandling med Aubagio® og administrasjon av 8g kolestyramin tre ganger daglig reduseres plasmakonsentrasjonen av Aubagio® mest de første dagene:

Dag 1: 52,0 % **Dag 7:** 99,2 %
Dag 3: 91,0 % **Dag 11:** 99,9 %

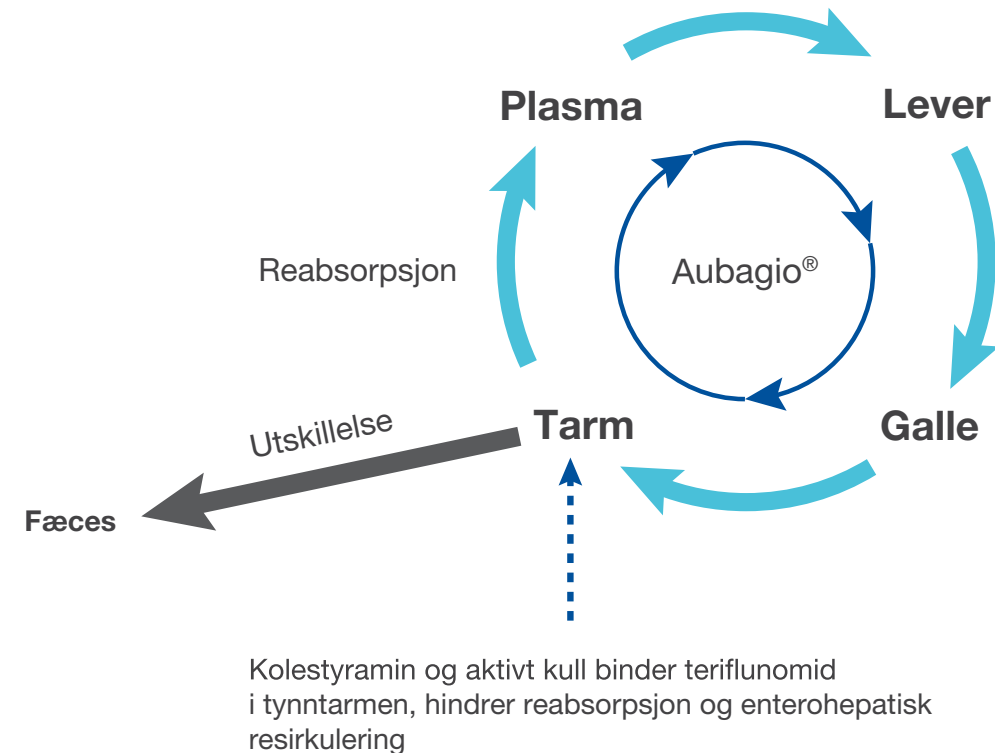
Plasmanivået av Aubagio® reduseres med > 90 % innen 3 dager etter oppstart av eliminasjonsprosedyren



Grafisk fremstilt av Genzyme a Sanofi Company

Hvordan virker akselerert eliminering av Aubagio®?

Aubagio® gjennomgår normalt enterohepatisk resirkulering, en prosess hvor gallesyre og andre substanser som utskilles i leveren blir absorbert i tarmslimhinnen og returnert til leveren via vena porta. Kolestyramin og aktivt kull binder Aubagio® i tynntarmen og hindrer reabsorpsjon, dermed akselereres eliminasjonen⁴.



Grafisk fremstilt av Genzyme a Sanofi Company

Hva er akselerert eliminasjonsprosedyre for Aubagio®?

Anbefalt prosedyre er administrasjon av oralt kolestyramin 8 gram 3 ganger daglig i 11 dager. Hos pasienter som ikke tolererer dette regimet, kan doseringen reduseres til 4 gram 3 ganger daglig.

Hvis toleranse er et problem, trenger ikke kolestyramin å gis påfølgende dager hvis det ikke er behov for rask reduksjon i plasmakonsentrasjon. Oralt aktivt kull (50 gram 2 ganger daglig i 11 dager) kan være et alternativ til kolestyramin⁴.

Er det bivirkninger knyttet til den akselererte eliminasjonsprosedyren?

Les produktinformasjon for kolestyramin eller aktivt kull for mer informasjon.

Trenger jeg å få bekreftet at virkestoffet har blitt eliminert?

Når akselerert eliminasjonsprosedyre er brukt hos kvinner som er eller ønsker å bli gravide, skal en blodprøve tas for å bekrefte at plasmakonsentrasjonen av Aubagio® er redusert til <0.02 mcg/mL, som er et nivå man ikke forventer utgjør en risiko for fosteret. 11 dager med behandling av kolestyramin eller aktivt kull er vanligvis effektivt for å eliminere Aubagio®, og fører til en >98% nedgang i Aubagio® plasmakonsentrasjon. Hvis det viser seg at verdiene er over nevnte nivå, anbefales en ny runde med kolestyramin eller aktivt kull⁴.

Er det noe jeg burde vite om hvordan jeg forskriver det?

Det er anbefalt at pasienter tar andre legemidler minst 1 time før eller 4 til 6 timer etter å ha tatt kolestyramin.

Både kolestyramin og aktivt kull kan påvirke absorpsjon av østrogener og progestogener, slik at sikker prevensjon med orale prevensjonsmidler ikke kan garanteres under akselerert eliminasjon med kolestyramin eller aktivt kull. Bruk av alternative prevensjonsmetoder anbefales².

Hvis jeg trenger å bekrefte min pasients plasmanivå av Aubagio®, hvordan får jeg tatt prøvene?

Bekreftelse av plasmakonsentrasjonen etter eliminasjonsprosedyren via et essay er kun anbefalt hos kvinner som er eller ønsker å bli gravide.

Hvis en verifisering av prøven skal gjennomføres anbefales 2 separate målinger gjort med minst 14 dagers mellomrom.

I forhold til graviditet anbefales det at det går en og en halv måned mellom første forekomst av plasmakonsentrasjon under 0,02 mg/l og befruktning².

Hvis det er nødvendig med måling av plasmakonsentrasjon i forbindelse med graviditet kan det bestilles et blodprøvekitt ved å kontakte medisinsk informasjonsservice på mail eller telefon:

Mail: medinfo-norge@sanofi.com

Telefon: 46 91 80 01 (kl. 10–14)

Du vil da få tilsendt et prøvekit. Prosedyren for prøvetakningen står beskrevet i «Instructions for Sample Processing and Shipping», som ligger ved prøvekittet. Plasmaprøvene må sendes via en courier til Central Laboratory Eurofins Medinet B.V., Nederland hvor laboratorietesten vil gjennomføres. Resultatene vil bli sent direkte til behandlende lege via e-mail.

Referanser

1. Aubagio SPC 25.09.2014 - Avsnitt 4.1
2. Aubagio SPC 25.09.2014 - Avsnitt 4.6
3. Aubagio SPC 25.09.2014 - Avsnitt 4.4
4. Aubagio SPC 25.09.2014 - Avsnitt 5.2

▼ Aubagio® «sanofi-aventis»
Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04AA31

TABLETTER, filmdrasjerte 14 mg: Hver tablett inneh.: Teriflunomid 14 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin aluminiumlake (E 132).¹ **Indikasjoner:** Til behandling av voksne med relapserende remitterende multipl sklerose (MS). **Dosering:** Behandlingen bør startes og overvåkes av lege som har erfaring med behandling av multipl 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 dialysekrevene. 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. Svelges hele med vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig immunsvikt. Signifikant svekket benmargsfunksjon. Signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Alvorlig aktiv infeksjon. Alvorlig nedsatt dialysekrevene nyrefunksjon. Alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom. Graviditet. Amming. Kvinner som planlegger graviditet. **Forsiktighetsregler:** Økte leverenzymnivåer er sett, vanligvis i løpet av de 6 første månedene. ALAT bør evalueres før behandlingsstart, hver 2. uke i de 6 første 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. 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. Teriflunomid bør ikke brukes ved alvorlig hypoproteinemi, f.eks. ved nefrotisk syndrom, pga. økt konsentrasjon av ikke-bundet teriflunomid i plasma. Blodtrykksøkning kan forekomme under behandling. Blodtrykket må kontrolleres før behandlingsstart og deretter regelmessig. Hypertensjon bør være tilfredsstillende kontrollert før og under behandling. 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 eliminering 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. Interstitiell lungesykdom (ILD) er rapportert under behandling med modersubstansen leflunomid. ILD kan oppstå akutt, og symptomer som vedvarende hoste og dyspné kan være grunnlag for å avslutte behandlingen og iverksette videre undersøkelser. Gjennomsnittlig reduksjon av antall hvite blodceller på <15% fra ULN er sett. Nylig utført total blodcelletelling, inkl. differensialtelling 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 teriflunomideliminering fra plasma vurderes. Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkl. pancytopeni, må

teriflunomid og ev. samtidig myelosuppressiv behandling seponeres, og akselerert teriflunomideliminering vurderes. Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og 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 eliminering prosedyre må startes umiddelbart. I slike tilfeller bør ikke pasienten reeksponeres for teriflunomid. 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 eliminering vurderes. Vaksinasjon med inaktivert antigen er sikkert og effektivt. Vaksinasjon med levende, svekkede vaksiner kan medføre risiko for infeksjoner, og bør derfor unngås. Samtidig administrering av teriflunomid og modersubstansen leflunomid anbefales ikke. Samtidig administrering 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 observert. 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 halveringstid 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

ingolimid 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. Bør ikke brukes ved sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Pasienter som får teriflunomid bør ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, da dette fører til rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen. Rifampicin og andre kjente potente CYP- og transportørinduktorer som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og johannesurt (prikkperikum), bør brukes med forsiktighet under teriflunomidbehandling, pga. redusert teriflunomideksponering. Teriflunomid hemmer CYP 2C8 og forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av CYP 2C8-substrater, som repaglinid, paklitaksel, pioglitazon og rosiglitazon. CYP 1A2-substrater, som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin, 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, som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat eller zidovudin. For rosuvastatin anbefales dosereduksjon på 50% ved samtidig bruk av teriflunomid. For andre substrater av BCRP (f.eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, dokso-rubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid,

rifampicin), bør samtidig administrering av teriflunomid skje med forsiktighet. Pasienten bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på for høy eksponering, og dosereduksjon bør vurderes. **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 eliminering. 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 eliminering. Hvis akselerert eliminering ikke brukes, kan man forvente at plasmaværet 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. Undersøkelser: Økt ALAT. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi, nøytropeni. Gastrointestinale: Smerter i øvre abdomen, oppkast, tannverk. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett, akne. Immunsystemet: Milde allergiske reaksjoner. Infeksiøse: Influensa, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bronkitt, sinusitt, faryngitt, cystitt, viral gastroenteritt, oral herpes, tanninfeksjon, laryngitt, fotsopp. Kjønnorganer/bryst: Menoragi. Muskel-skjelettsystemet: Smerter, myalgi. Nevrologiske: Parestesi, isjias, karpaltunnelsyndrom. Nyre/urineier: Pollakisuri. Psykiske: Uro. Undersøkelser: Økt γ-GT, økt ASAT, vekttap, redusert antall nøytrofile, redusert antall leukocytter. Øvrige: Smerter. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Mild trombocytopeni. Nevrologiske: Hyperestesi, neuralgi, perifer nevropati. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Gastrointestinale:

Pankreatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Øvrige: Posttraumatisk smerte. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Ingen erfaring. Behandling: Kolestyramin eller aktivt kull kan akselerere elimineringen. Akselerert eliminering prosedyre: 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. **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. Eliminering langsamt fra plasma. Uten akselerert eliminering tar det i gjennomsnitt 8 måneder å oppnå plasmakonsentrasjoner <0,02 mg/liter, men pga. individuelle variasjoner kan det ta opptil 2 år. Akselerert eliminering kan brukes når som helst etter seponering. **Pakninger og priser:** 28 stk. (blister) 061112. 84 stk. (blister) 142480. **Priser:** 12 259,70,- 28 pk, og 36 696,40 84 pk.

Sist endret: 13.11.2014

genzyme
A SANOFI COMPANY

HAR DU SPØRSMÅL OM AUBAGIO®?

KONTAKT MEDISINSK INFORMASJONSSERVICE

TELEFON: 46 91 80 01 (KL. 10–14)

MAIL: MEDINFO-NORGE@SANOFI.COM

sanofi-aventis Norge AS

Strandveien 15 / Postboks 133 / 1325 Lysaker

Telefon: 67 10 71 00 / Telefaks: 67 10 71 01 / www.genzyme.no / www.ms-guiden.no