



Ansvarig: Jan Lycke (20140805), uppdaterat av Jan Lycke (20160512, 20210328)

Läkemedel: Aubagio (teriflunomid)

Datum för godkännande inom EU: 26/8 2013

SMS rekommendation till användning: Vuxna med skovvis förloppande MS

Dosering: Tablett Aubagio 14 mg 1x1. Ingen upptrappning behövs.

Bakgrund

Teriflunomid är den aktiva metaboliten till leflunomid, ett läkemedel som används för behandling av aktiv reumatoid artrit. Den exakta verkningsmekanismen för teriflunomid är inte helt känd, men en selektiv immunsuppression uppnås genom att teriflunomid hämmar mitokondriernas enzym dihydroorotatdehydrogenas, ett nyckelenzym involverat i pyrimidinsyntesen av DNA. Detta leder till en sänkt proliferation av B- och T-lymfocyter. Teriflunomid har hög proteinbindning, elimineras via levern och har en halveringstid på cirka 20 dagar.

Klinisk effekt

Per oralt teriflunomid 1 gång dagligen i doserna 7 mg och 14 mg har i två randomiserade placebokontrollerade tvååriga multicenterstudier (TEMPO¹ resp. TOWER²) med cirka 1 100 deltagare i vardera studie visat cirka 30 procent skovreduktion och för den högre dosen en signifikant minskning av sjukdomsprogressionen. Den högre dosen av teriflunomid har i ytterligare en fas III-studie (TENERE³) visat likvärdig skovreducerande effekt som betainterferon 1a (Rebif[®]), medan antalet patienter som avslutade behandlingen i förtid var högre för betainterferon 1a.

I en tvåårig randomiserad fas III-studie (TOPIC) av patienter med kliniskt isolerat syndrom (CIS), det vill säga patienter med hög misstanke att utveckla MS, gav den lägre teriflunomid dosen 37 procent och den högre dosen 40 procent lägre risk att få ytterligare ett skov (kliniskt definitiv MS) jämfört med placebo. Tillägg av teriflunomid till betainterferon har i en fas II-studie signifikant reducerat antalet nya MS-lesioner påvisade med MRI jämfört med enbart betainterferonbehandling.⁴

Biverkningar

Teriflunomids biverkningar begränsas till gastrointestinala (illamående, diarré), lätt förhöjda leverenzymmer ($< 3 \times$ övre referensvärdet), lättare neutropeni, lymfocytopeni och trombocytopeni samt övergående ökat håravfall och förtunning av hår.⁵ Andelen som

slutade behandlingen i fas III- studierna på grund av biverkningar var mycket låg. Några fall av perifer neuropati och lättare blodtrycksstegring har associerats med teriflunomid behandling. Fall av allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats efter lanseringen av teriflunomid.

Kontraindikationer och försiktighet

Behandling ska inte påbörjas vid akut eller kronisk leversjukdom, vid förhöjda leverenzymmer ($> 2 \times$ över referensnivån), akuta eller kroniska infektioner, individer med nedsatt benmärgsfunktion, anemi, neutropeni, lymfocytopeni, trombocytopeni, vid uttalad hypoproteinemi eller vid graviditet och amning.

Graviditet och amning

Då en teratogen effekt förelegat i djurstudier och inte kan uteslutas vid humant bruk krävs tillförlitlig antikonception samt graviditetskontroll innan behandling påbörjas. Teriflunomid elimineras långsamt under flera månader (medel 8 månader), men stor individuell variation råder. Detta medför att preventivmedel bör användas upp till två år efter avslutad behandling eller när plasmakoncentrationen för teriflunomid understiger 0,02 mg/L. Påskyndad elimination av teriflunomid kan uppnås genom 11 dagars behandling med kolestyramin (8 g \times 3, vid bristfällig tolerans kan dosen sänkas till 4 g \times 3) alternativt med aktivt kol (50 g \times 2). Kontroll av plasmakoncentrationen skall utföras 2 gånger med 14 dagars intervall. Vid upprepad teriflunomidkoncentration under 0,02 mg/L föreligger ingen ökad risk för fostret. Teriflunomid utsöndras i bröstmjolk och skall inte tas under amning.

Interaktioner med andra läkemedel

Vid teriflunomid behandling skall potenta cytokrom P450 (CYP) och transportörinducerare (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och johannesört) användas med försiktighet. Teriflunomid sänker INR-värdet med 25%, Samtidig warfarin behandling skall föranleda ökad övervakning av INR värdet. Teriflunomid ökar östrogen- och progesteronnivåer vid intag av orala preventivmedel, inducerar CYP1A2 (minskar effekten av duloxetin, alosetron, teofyllin, och tizanidin) och interagerar även med visa antibiotika, statiner och cytostatika, se FASS.

Monitorering (se checklista)

Innan behandling inleds och under behandling kontrolleras blodtryck, ASAT/ALAT samt blodstatus inklusive differentialräkning och trombocyter. Kontroll av ASAT/ALAT en gång per månad under 6 månader, månad 9, 12 och därefter var 6:e månad. Vid förhöjda ASAT/ALAT mellan 2 till 3 ggr det övre normalvärdet skall ASAT/ALAT kontrolleras veckovis och vid ASAT/ALAT > 3 ggr övre normalvärdet överväg att sätta ut teriflunomid. Fullständigt blodstatus, blodtryck och graviditetstest kontrolleras före terapistart och därefter vid behov.

Wash-out

Byte till teriflunomid: Ingen wash out krävs från interferon beta, glatirameracetat, eller dimetylfumarat, förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer. Vid behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab skall byte till teriflunomid ske med försiktighet. Lymfocytopenin normaliseras inom 1-2 månader efter avslutad fingolimod behandling och den immunmodulerande effekten kvarstår 2-3

månader efter avslutad natalizumab behandling. Effekten på lymfocyt sub-populationer är långvarig efter rituximab (B-celler) och alemtuzumab (B- och T-celler) behandling. Vid föregående natalizumab behandling och JC virus ak positivitet skall MRI undersökning genomföras innan bytet och 3 månader efter bytet för att utesluta subklinisk PML.

Byte från teriflunomid: Ingen wash out krävs vid byte till interferon beta, glatirameracetat, eller dimetylfumarat förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer. Vid byte till fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab föreslås att forcerad eliminering av teriflunomid görs genom behandling med kolestyramin. Byte kan därefter genomföras förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer.

Referenser

1. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303.
2. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56.
3. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2013.
4. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology.* 2012;78:1877-85.
5. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler.* 2012;18:1278-89.