

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teriflunomid Zentiva 14 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14 mg teriflunomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 70.5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Blå, rund, filmdrasjert tablett på 7 mm, merket med ('C14') på den ene siden

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Teriflunomid Zentiva er indisert for behandling av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 år og eldre med relapserende remitterende multippel sklerose (MS).

(Se pkt. 5.1 for viktig informasjon angående i hvilken populasjon effekt har blitt vist.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av multippel sklerose.

Dosering

Voksne

Hos voksne er anbefalt dose av teriflunomid 14 mg én gang daglig.

Pediatrisk populasjon (10 år og eldre)

Hos pediatriske pasienter (10 år og eldre) er anbefalt dose avhengig av kroppsvekt:

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt >40 kg: 14 mg én gang daglig.
- Pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤40 kg: 7 mg én gang daglig.

Teriflunomid Zentiva 14 mg filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤40 kg. Andre legemidler som inneholder teriflunomid er tilgjengelige i lavere styrke (som 7 mg filmdrasjerte tabletter).

Pediatriske pasienter som oppnår en stabil kroppsvekt over 40 kg bør gå over til 14 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Teriflunomid Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter fra og med 65 år på grunn av utilstrekkelige data for sikkerhet og effekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som ikke er dialysekrevenne.

Pasienter med alvorlig nedsatt, dialysekrevenne nyrefunksjon ble ikke evaluert. Teriflunomid er kontraindisert hos denne populasjonen (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Teriflunomid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon (under 10 år)

Sikkerhet og effekt av teriflunomid hos barn under 10 år ikke har blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

For doser under 14 mg bør andre formuleringer brukes.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene er til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann.

Teriflunomid Zentiva kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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 (se pkt. 4.6). Graviditet må utelukkes før start av behandling (se pkt. 4.6).

Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

Pasienter med alvorlige immunsviktilstander, f. eks. ervervet immunsviktsyndrom (aids).

Pasienter med signifikant svekket benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.

Pasienter med alvorlig aktiv infeksjon, inntil restitusjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med alvorlig nedsatt, dialysekrevenne nyrefunksjon, fordi det ikke er tilstrekkelig klinisk erfaring med denne pasientgruppen.

Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f. eks. ved nefrotisk syndrom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Monitorering

Før oppstart av behandling

Før start av behandling med teriflunomid bør følgende kontrolleres:

- Blodtrykk
- Alaninaminotransferase/serum glutamat pyruvat transaminase (ALAT/SGPT)
- Total blodtelling inkludert differensialtelling av hvite blodceller og blodplater.

I løpet av behandlingen

I løpet av behandlingen med teriflunomid bør følgende kontrolleres:

- Blodtrykk

- Kontrolleres regelmessig
- Alaninaminotransferase/serum glutamatpyruvattransaminase (ALAT/SGPT)
 - Leverenzymen bør evalueres minst hver fjerde uke i løpet av de første 6 månedene av behandlingen og deretter regelmessig.
 - Vurder tilleggsmonitorering når teriflunomid gis til pasienter med allerede eksisterende leversykdom, brukes sammen med andre potensielt levertoksiske legemidler, eller som indisert ved kliniske tegn og symptomer som kvalme uten kjent årsak, oppkast, magesmerter, fatigue, anoreksi, eller gulsott og/eller mørk urin. Leverenzymen bør evalueres annenhver uke i løpet av de første 6 månedene av behandlingen, og deretter minst hver 8. uke i minst 2 år fra behandlingsstart.
 - Ved ALAT (SGPT)-økning mellom 2-3 ganger øvre normalgrense (ULN), må kontroll gjennomføres ukentlig.
- Total blodtelling bør utføres i henhold til kliniske tegn og symptomer (f. eks. infeksjoner) i løpet av behandlingen.

Prosedyre for akselerert eliminasjon

Teriflunomid elimineres langsomt fra plasma. Uten en akselerert eliminasjonsprosedyre tar det i gjennomsnitt 8 måneder å oppnå plasmakonsentrasjoner under 0,02 mg/l, selv om det på grunn av individuelle variasjoner i legemiddelutskillelsen kan ta opptil 2 år. En akselerert eliminasjonsprosedyre kan brukes når som helst etter seponering av teriflunomid (se pkt. 4.6 og 5.2 for detaljer om prosedyren).

Hepatiske påvirkninger

Økte nivåer av leverenzymen har blitt observert hos pasienter som får teriflunomid (se pkt. 4.8). Disse økningene inntraff som regel i de første 6 månedene av behandlingen.

Det har blitt observert tilfeller av legemiddelindusert leverskade (DILI) under behandling med teriflunomid, noen ganger livstruende. De fleste tilfellene av DILI oppstod flere uker til flere måneder etter behandlingsstart med teriflunomid, men DILI kan også forekomme ved langvarig bruk.

Risikoen for økte leverenzymen og DILI ved bruk av teriflunomid kan være økt hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom, samtidig bruk av andre levertoksiske legemidler, og/eller inntak av betydelige mengder alkohol. Pasientene bør derfor overvåkes nøye for tegn og symptomer på leverskade.

Dersom leverskade mistenkes, bør behandling med teriflunomid seponeres og akselerert eliminasjonsprosedyre vurderes. Dersom forhøyede leverenzymen (mer enn 3 ganger ULN) bekreftes, skal teriflunomidbehandlingen seponeres.

Ved seponering av behandlingen bør kontroll av leveren fortsette til transaminasenivåene er normalisert.

Hypoproteinemi

Siden teriflunomid er sterkt proteinbundet, og siden bindingen er avhengig av konsentrasjonen av albumin, forventes det økte konsentrasjoner av ikke-bundet teriflunomid i plasma hos pasienter med hypoproteinemi, f. eks. ved nefrotisk syndrom. Teriflunomid bør ikke brukes hos pasienter som har lidelser med alvorlig hypoproteinemi.

Blodtrykk

Blodtrykksøkning kan forekomme under behandling med teriflunomid (se pkt. 4.8). Blodtrykket må kontrolleres før start av behandling med teriflunomid og deretter regelmessig. Forhøyet blodtrykk bør være under tilfredsstillende kontroll før og under behandling med teriflunomid.

Infeksjoner

Start av behandling med teriflunomid bør utsettes inntil restitusjon hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon.

I placebokontrollerte studier ble det ikke observert økning av alvorlige infeksjoner med teriflunomid (se pkt. 4.8).

Tilfeller av herpesvirusinfeksjoner, inkludert oral herpes og herpes zoster er rapportert med teriflunomid (se pkt. 4.8). Noen av disse var alvorlige, inkludert herpes meningoencefalitt og spredning av herpes. De kan oppstå når som helst under behandlingen.

På grunn av den immunmodulerende virkningen til teriflunomid, bør man vurdere å utsette behandlingen med teriflunomid hvis en pasient utvikler enhver alvorlig infeksjon, og fordeler og risiko bør evalueres før behandlingen startes på nytt. Akselerert eliminasjon med kolestyramin eller aktivt kull kan vurderes på grunn av den lange halveringstiden.

Pasienter som får teriflunomid, bør oppfordres til å rapportere symptomer på infeksjon til lege.

Pasienter med aktive akutte eller kroniske infeksjoner bør ikke starte behandling med teriflunomid før infeksjonen(e) er borte.

Sikkerheten ved bruk av teriflunomid hos personer med latent tuberkulose er ikke kjent, siden tuberkulose-screening ikke ble utført systematisk i kliniske studier. Pasienter som har testet positivt i tuberkulose-screening, bør behandles i henhold til standard medisinsk praksis før behandling startes.

Respiratoriske reaksjoner

Interstitiell lungesykdom (ILD) og tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert etter markedsføring av teriflunomid. Risikoen kan være økt hos pasienter som tidligere har hatt ILD.

ILD kan oppstå akutt når som helst under behandling med en variabel klinisk presentasjon.

ILD kan være dødelig. Nye eller forverring av pulmonale symptomer, som vedvarende hoste og dyspné, kan være grunnlag for å avslutte behandlingen og iverksette videre undersøkelser etter behov. Dersom det er nødvendig å seponere legemidlet, bør oppstart av en akselerert elimineringsprosedyre vurderes.

Hematologisk påvirkning

En gjennomsnittlig reduksjon av antall hvite blodceller på under 15 % fra baselinenivåer har blitt observert (se pkt. 4.8). Som forsiktighetsregel bør en nylig utført total blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og blodplater, være tilgjengelig før start av behandling, og total blodcelletelling bør vurderes i løpet av behandlingen, som indisert av kliniske tegn og symptomer (f.eks. infeksjoner).

Pasienter med allerede eksisterende anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni, samt pasienter med svekket benmargsfunksjon eller risiko for benmargssuppresjon, har økt risiko for hematologiske sykdommer. Hvis slik påvirkning forekommer, bør prosedyren for akselerert eliminasjon (se over) vurderes for å redusere nivået av teriflunomid i plasma.

Ved tilfeller av alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni, må teriflunomid og eventuell samtidig myelosuppressiv behandling seponeres, og en akselerert eliminasjonsprosedyre for teriflunomid bør vurderes.

Hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hudreaksjoner, noen ganger fatale, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert ved bruk av teriflunomid.

Hvis det observeres reaksjoner i hud og/eller slimhinner (ulcerøs stomatitt) som fører til mistanke om alvorlige generaliserte hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse – Lyells syndrom eller legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer), må behandling med teriflunomid og eventuell annen mulig utløsende behandling avsluttes, og en akselerert eliminasjonsprosedyre startes umiddelbart. I slike tilfeller bør ikke pasienter eksponeres for teriflunomid igjen (se pkt. 4.3).

Nye utbrudd av psoriasis (inkludert pustuløs psoriasis) og forverring av eksisterende psoriasis er rapportert under bruk av teriflunomid. Tatt i betraktning pasientens sykdom og sykehistorie kan det vurderes seponering av behandling og igangsetting av en fremskyndet eliminasjonsprosedyre.

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som får teriflunomid (se pkt. 4.8). De fleste pasientene ble bedre etter seponering av teriflunomid. Imidlertid var det store variasjoner i endelig utfall, dvs. at nevropatien ble reversert hos noen pasienter, mens andre pasienter fikk varige symptomer. Hvis en pasient som får teriflunomid utvikler en bekreftet perifer nevropati, bør seponering av behandlingen med teriflunomid og gjennomføring av prosedyren for akselerert eliminasjon vurderes.

Vaksinasjon

To kliniske studier har vist at vaksinasjoner mot inaktivert neoantigen (første vaksinasjon) eller recallantigen (re-eksponering) var trygge og effektive under behandling med teriflunomid. Bruk av levende, svekkede vaksiner kan medføre risiko for infeksjoner, og bør derfor unngås.

Immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger

Siden leflunomid er modersubstansen til teriflunomid, anbefales ikke samtidig administrasjon av teriflunomid og leflunomid.

Samtidig administrasjon av antineoplastiske eller immunsuppressive behandlinger som brukes i MS-behandling, har ikke blitt evaluert. Sikkerhetsstudier der teriflunomid ble administrert samtidig med interferon beta eller med glatirameracetat i opptil ett år, avdekket ingen spesifikke sikkerhetsproblemer, men det ble observert en høyere bivirkningsfrekvens sammenlignet med teriflunomid monoterapi. Den langsiktige sikkerheten for disse kombinasjonene ved behandling av multipel sklerose har ikke blitt fastslått.

Bytte til eller fra teriflunomid

Basert på kliniske data knyttet til samtidig administrasjon av teriflunomid og interferon beta eller glatirameracetat, kreves ingen behandlingspause når man begynner med teriflunomid etter interferon beta eller glatirameracetat, eller når man begynner med interferon beta eller glatirameracetat etter teriflunomid.

På grunn av den lange halveringstiden til natalizumab kan samtidig eksponering, og dermed samtidig immunpåvirkning, forekomme i opptil 2–3 måneder etter seponering av natalizumab dersom behandling med teriflunomid startes umiddelbart. Derfor er forsiktighet påkrevd når pasienter bytter fra natalizumab til teriflunomid.

Basert på halveringstiden til fingolimod, er et 6-ukersintervall uten behandling nødvendig for utskillelse fra sirkulasjonen, og det tar 1 til 2 måneder før antall lymfocytter har returnert til normalt nivå etter seponering av fingolimod. Oppstart av teriflunomid i dette tidsintervallet fører til samtidig eksponering for fingolimod. Dette kan føre til en additiv påvirkning på immunsystemet, og forsiktighet er derfor påkrevd.

Hos MS-pasienter var medianverdien for $t_{1/2\alpha}$ ca. 19 dager etter gjentatte doser på 14 mg. Hvis man bestemmer seg for å stoppe behandlingen med teriflunomid, vil start av andre behandlinger innenfor intervallet på 5 halveringstider (ca. 3,5 måneder, men kan være lengre hos noen pasienter) føre til samtidig eksponering for teriflunomid. Dette kan føre til en additiv påvirkning på immunsystemet, og forsiktighet er derfor påkrevd.

Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå

Avhengig av analysemetode som brukes (f.eks. blodgassanalyse), kan måling av ionisert kalsiumnivå feilaktig vise nedsatte verdier ved behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (den aktive

metabolitten av leflunomid). Troverdigheten av observert, nedsatt ionisert kalsiumnivå hos pasienter som behandles med leflunomid eller teriflunomid må derfor vurderes. Ved tvilsomme verdier anbefales det å måle total albuminjustert serum kalsiumkonsentrasjon.

Pediatrisk populasjon

Pankreatitt

I den pediatrike kliniske studien har tilfeller med pankreatitt, noen akutte, blitt observert hos pasienter som fikk teriflunomid (se pkt. 4.8). Kliniske symptomer inkluderte abdominalsmerter, kvalme og/eller oppkast. Amylase og lipase i serum var forhøyet hos disse pasientene. Tidspunktet symptomene oppstod varierte fra noen få måneder til inntil tre år. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på pankreatitt. Dersom pankreatitt mistenkes, bør man få tak i pankreatiske enzymer og relaterte laboratorieparametere. Dersom pankreatitt bekreftes, bør teriflunomid seponeres og en prosedyre for akselerert eliminering bør initieres (se pkt. 5.2).

Laktose

Teriflunomid Zentiva tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner mellom andre stoffer og teriflunomid

Den primære biotransformasjonsveien for teriflunomid er hydrolyse, med oksidasjon som en mindre viktig biotransformasjonsvei.

Potente cytokrom P450-(CYP) og transportørinduktorer

Samtidig administrasjon av gjentatte doser (600 mg én gang pr. dag i 22 dager) av rifampicin (en CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19- og 3A-induktor) samt en induktor for efflukstransportørene P-glykoprotein [P-gp] og brystkreftresistensprotein [BCRP], og teriflunomid (70 mg enkeltdose), førte til ca. 40 % reduksjon i teriflunomideksponering. Rifampicin og andre kjente potente CYP- og transportørinduktorer som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og johannesurt, bør brukes med forsiktighet under behandling med teriflunomid.

Kolestyramin eller aktivt kull

Det anbefales at pasienter som får teriflunomid, ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, fordi dette fører til en rask og signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen, med mindre en akselerert eliminering er ønsket. Mekanismen antas å være avbrudd i enterohepatisk resirkulering og/eller gastrointestinal dialyse av teriflunomid.

Farmakokinetiske interaksjoner mellom teriflunomid og andre stoffer

Effekt av teriflunomid på CYP2C8-substrat: repaglinid

Det var en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,7 og 2,4 ganger) for repaglinid etter gjentatte doser av teriflunomid, noe som tyder på at teriflunomid er en hemmer av CYP2C8 *in vivo*. Derfor bør legemidler som metaboliseres av CYP2C8, som repaglinid, paklitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, brukes med forsiktighet under behandling med teriflunomid.

Effekt av teriflunomid på orale prevensjonsmidler: 0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel

Det var en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC_{0–24} (henholdsvis 1,58 og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i C_{maks} og AUC_{0–24} (henholdsvis 1,33 og 1,41 ganger) for levonorgestrel etter gjentatte doser med teriflunomid. Selv om det ikke forventes at denne interaksjonen påvirker effekten av orale prevensjonsmidler negativt, bør man ta dette i betraktning ved valg eller tilpasning av orale

prevensjonsmidler som brukes sammen med teriflunomid.

Effekt av teriflunomid på CYP1A2-substrat: koffein

Gjentatte doser av teriflunomid reduserte gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for koffein (CYP1A2-substrat) med henholdsvis 18 % og 55 %, noe som tyder på at teriflunomid kan være en svak induktor av CYP1A2 *in vivo*. Derfor bør legemidler som metaboliseres av CYP1A2 (som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin) brukes med forsiktighet under behandling med teriflunomid, da det kan føre til reduksjon av virkningen til disse legemidlene.

Effekt av teriflunomid på warfarin

Gjentatte doser av teriflunomid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til S-warfarin, noe som tyder på at teriflunomid ikke er en hemmer eller induktor av CYP2C9. Imidlertid ble det observert en 25 % reduksjon i høyeste INR (International Normalised Ratio) når teriflunomid ble administrert samtidig med warfarin, sammenlignet med warfarin alene. Derfor anbefales tett oppfølging og overvåkning av INR når warfarin administreres samtidig med teriflunomid.

Effekt av teriflunomid på OAT3-substrater (Organic Anion Transporter 3)

Det var en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,43 og 1,54 ganger) for cefaklor etter gjentatte doser av teriflunomid, noe som tyder på at teriflunomid er en hemmer av OAT3 *in vivo*. Derfor er forsiktighet anbefalt når teriflunomid administreres samtidig med OAT3-substrater, som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat eller zidovudin.

Effekt av teriflunomid på BCRP og/eller OATP1B1/B3-substrater (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 og B3)

Det var en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 ganger) for rosuvastatin etter gjentatte doser med teriflunomid. Imidlertid hadde denne økningen av rosuvastatineksponering i plasma ingen åpenbar virkning på HMG-CoA-reduktaseaktivitet. For rosuvastatin anbefales en dosereduksjon på 50 % ved samtidig administrasjon med teriflunomid. For andre substrater av BCRP (f. eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktase-hemmere (f. eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør samtidig administrasjon med teriflunomid også gjøres med forsiktighet. Pasienten bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på for høy eksponering for legemidlene, og dosereduksjon for disse legemidlene bør vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk hos menn

Risikoen for embryoføtal toksisitet overført via mannen, anses som lav under teriflunomidbehandling (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av teriflunomid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Teriflunomid kan forårsake alvorlige fødselsdefekter når det blir gitt under graviditet. Teriflunomid er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandlingen og etter behandling så lenge konsentrasjonen av teriflunomid i plasma er over 0,02 mg/l. I denne perioden bør kvinner drøfte planer om avslutning eller bytte av prevensjon med behandlende lege. Jenter og/eller deres foreldre/omsorgspersoner bør informeres om behovet for å kontakte behandlende lege med én gang jenten får menstruasjon under behandling med teriflunomid. Rådgivning bør gis til nye pasienter som kan få barn om prevensjon og potensielle risikoer på fosteret. Henvisning til gynekolog bør vurderes.

Pasienten bør informeres om at hun ved forsinkelse av menstruasjon, eller ved enhver annen grunn til å mistenke graviditet, må seponere teriflunomid og varsle legen umiddelbart for å ta en graviditetstest,

og hvis den er positiv, må legen og pasienten drøfte risikoen ved svangerskapet. Det er mulig at man ved forsinket menstruasjon kan redusere risikoen for fosteret ved en rask og umiddelbar reduksjon av nivået av teriflunomid i blodet ved å gjennomføre prosedyren for akselerert eliminasjon som beskrevet nedenfor.

Kvinner som får behandling med teriflunomid og som ønsker å bli gravide, skal seponere legemidlet, og en akselerert eliminasjonsprosedyre anbefales gjennomført for å oppnå en konsentrasjon under 0,02 mg/l raskere (se nedenfor).

Hvis en akselerert eliminasjonsprosedyre ikke brukes, kan man forvente at plasmanivået av teriflunomid er over 0,02 mg/l i gjennomsnittlig 8 måneder, men hos noen pasienter kan det ta opptil 2 år å oppnå en plasmakonsentrasjon under 0,02 mg/l. Derfor bør konsentrasjonen av teriflunomid i plasma måles før en kvinne prøver å bli gravid. Når det er påvist at plasmakonsentrasjonen av teriflunomid er under 0,02 mg/l, må plasmakonsentrasjonen kontrolleres igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge plasmakonsentrasjonsmålingene er under 0,02 mg/l, forventes ingen risiko for fosteret.

For ytterligere informasjon om analyse av prøver, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen eller deres lokale representant (se pkt. 7).

Akselerert eliminasjonsprosedyre

Etter avsluttet behandling med teriflunomid:

- 8 g kolestyramin gis 3 ganger daglig i 11 dager, eventuelt kan 4 g kolestyramin tre ganger daglig brukes dersom 8 g kolestyramin tre ganger daglig ikke tolereres godt,
- alternativt kan 50 g pulver av aktivt kull gis hver 12. time i 11 dager.

Også etter at en akselerert eliminasjonsprosedyre er gjennomført, kreves verifisering med 2 separate målinger med minst 14 dagers mellomrom, og en periode på en og en halv måned mellom første forekomst av plasmakonsentrasjon under 0,02 mg/l og befruktning.

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 anbefales.

Amming

Dyrestudier har vist utskillelse av teriflunomid i melk. Teriflunomid er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier har ikke vist noen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3). Selv om det mangler data fra mennesker, forventes ingen påvirkning på fertilitet hos menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Teriflunomid Zentiva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bivirkninger som svimmelhet, som er blitt rapportert for modersubstansen leflunomid, kan pasientens evne til å konsentrere seg og reagere riktig bli svekket. I slike tilfeller bør pasienter avstå fra å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med teriflunomid (7 mg og 14 mg) var: hodepine (17,8%, 15,7%), diaré (13,1%, 13,6%), økt ALAT (13%, 15%), kvalme (8%, 10,7%) og alopesi (9,8%, 13,5%). Generelt var hodepine, diaré, kvalme og alopesi mild til moderat og forbigående og førte sjelden til avbrytelse av behandlingen.

Teriflunomid er hovedmetabolitten til leflunomid. Sikkerhetsprofilen til leflunomid hos pasienter som lider av revmatoid artritt eller psoriasisartritt kan være relevant ved forskrivning av teriflunomid til MS-pasienter.

Bivirkningstabell

Teriflunomid ble evaluert hos totalt 2267 pasienter eksponert for teriflunomid (1155 for 7 mg teriflunomid og 1112 for 14 mg teriflunomid) én gang daglig, med medianverdi for varighet på 672 dager, i fire placebokontrollerte studier (henholdsvis 1045 og 1002 pasienter for 7 mg og 14 mg teriflunomid) og en aktiv komparatorstudie (110 pasienter i hver av teriflunomidgruppene) med voksne pasienter med relapserende former av MS (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

Bivirkninger rapportert for teriflunomid i placebokontrollerte studier hos voksne pasienter, rapportert for 7 mg eller 14 mg teriflunomid i kliniske studier hos voksne pasienter er listet under. Frekvenser er klassifisert etter følgende definisjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvens er bivirkninger rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influenza. Øvre luftveisinfeksjon. Urinveisinfeksjon. Bronkitt. Sinusitt. Faryngitt. Cystitt. Viral gastroenteritt. Herpesvirusinfeksjoner ^b . Tanninfeksjon. Laryngitt. Fotsopp (tinea pedis).	Alvorlige infeksjoner inkludert sepsis ^a			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni ^b , Anemi.	Mild trombo-cytopeni (antall blodplater $< 100\text{ g/l}$)			
Forstyrrelser i immunsystemet		Milde allergiske reaksjoner	Hyper-sensitivitetsreaksjoner (akutte eller forsinkede) inkludert anafylaksi og angioødem			
Psykiatriske lidelser		Angst				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi. Isjias.	Hyperestesi. Nevralgi.			

		Karpaltunnel- syndrom.	Perifer nevropati.			
Hjertesykdommer		Hjertebank				
Karsykdommer		Hypertensjon ^b				
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum			Interstitiell lungesykdom			Pulmonal hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Diaré. Kvalme.	Pankreatitt ^{b,c} , Smerter i øvre abdomen. Oppkast. Tannverk.	Stomatitt. Kolitt			
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alanin- aminotransferase (ALAT) ^b	Økt gamma- glutamyltransfera se (GGT) ^b , Økt aspartat- aminotransferase ^b		Akutt hepatitt		Legemiddel- indusert leverskade (DILI)
Stoffskifte- og ernæringsbetinged e sykdommer			Dyslipidemi			
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	Utslett. Akne.	Negle- lidelser, Psoriasis (inkludert pustuløs psoriasis) ^{a,b} , alvorlige hud- reaksjoner ^a			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel- skjelettsmerter. Myalgi. Artralgi.				
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakiuri				
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste det		Smerter, Asteni ^a				
Undersøkelser		Vekttap, Redusert antall nøytrofilceller ^b , Redusert antall hvite blodceller ^b , Økt kreatinfosfo- kinase i blodet.				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Post- traumatisk smerte			

a: se detaljert beskrivelse nedenfor

b: se pkt. 4.4

c: frekvensen er “vanlig” hos barn basert på en kontrollert pediatrik klinisk studie; frekvensen er “mindre vanlig” hos voksne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alopesi

Alopesi ble rapportert som tynnere hår, redusert hårtetthet, håravfall, knyttet eller ikke knyttet til endringer i hårstruktur hos 13,9 % av pasientene som ble behandlet med 14 mg teriflunomid versus 5,1 % hos pasientene som fikk placebo. De fleste tilfellene ble beskrevet som diffuse eller generaliserte over hodebunnen (intet fullstendig håravfall ble rapportert) og inntraff oftest i løpet av de første 6 månedene, og restitusjon inntraff hos 121 av 139 (87,1 %) av pasientene som ble behandlet med 14 mg teriflunomid. Seponering på grunn av alopesi var 1,3 % i gruppen med 14 mg teriflunomid, versus 0,1 % i placebogruppen.

Hepatisk påvirkning

I placebokontrollerte studier hos voksne pasienter ble følgende registrert:

ALAT-økning (basert på laboratorieverdier) i forhold til baseline status – sikkerhetspopulasjon i placebokontrollerte studier		
	placebo (n = 997)	teriflunomid 14 mg (n = 1002)
> 3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALAT > 3 ULN og TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Små økninger i transaminase, ALAT mindre enn eller lik 3 ganger ULN, ble observert hyppigere i grupper behandlet med teriflunomid sammenlignet med placebo. Frekvensen av økninger over 3 ganger ULN og høyere var likt fordelt over behandlingsgruppene. Disse transaminaseøkningene inntraff for det meste i løpet av de første 6 månedene av behandlingen og var reversible etter seponering av behandlingen. Restitusjonstiden varierte fra måneder til år.

Påvirkning på blodtrykk

I placebokontrollerte studier hos voksne pasienter ble følgende fastslått:

- Systolisk blodtrykk var > 140 mmHg hos 19,9 % av pasientene som fikk 14 mg teriflunomid daglig, sammenlignet med 15,5 % som fikk placebo
- Systolisk blodtrykk var > 160 mmHg hos 3,8 % av pasientene som fikk 14 mg teriflunomid daglig, sammenlignet med 2,0 % som fikk placebo.
- Diastolisk blodtrykk var > 90 mmHg hos 21,4 % av pasientene som fikk 14 mg teriflunomid daglig, sammenlignet med 13,6 % som fikk placebo.

Infeksjoner

I placebokontrollerte studier hos voksne pasienter ble det ikke observert økning av alvorlige infeksjoner med 14 mg teriflunomid (2,7 %) sammenlignet med placebo (2,2 %). Alvorlige opportunistiske infeksjoner inntraff hos 0,2 % i hver gruppe. Alvorlige infeksjoner inkludert sepsis, noen ganger fatale, har blitt rapportert etter markedsføring.

Hematologisk påvirkning

En gjennomsnittlig reduksjon i antall hvite blodceller (WBC) (< 15 % fra baseline nivå, i hovedsak reduksjon av antall nøytrofiler og lymfocytter) ble observert i placebokontrollerte studier hos voksne pasienter med teriflunomid, selv om større reduksjon ble observert hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig antall fra baseline inntraff i løpet av de første 6 ukene, og stabiliserte seg deretter over tid ved fortsatt behandling, men på redusert nivå (mindre enn 15 % reduksjon fra baseline). Påvirkningen på antall røde blodceller (RBC) (< 2 %) og blodplater (< 10 %) var mindre uttalt.

Perifer nevropati

I placebokontrollerte studier hos voksne pasienter ble perifer nevropati, inkludert både polynevropati og mononevropati (f. eks. karpaltunnelsyndrom), rapportert hyppigere hos pasienter som fikk teriflunomid enn hos pasienter som fikk placebo. I de pivotale, placebokontrollerte studiene var insidensen av perifer nevropati som ble bekreftet med nerveledningsstudier, 1,9 % (17 av 898 pasienter) for 14 mg teriflunomid, sammenlignet med 0,4 % (4 av 898 pasienter) for placebo. Behandlingen ble seponert hos 5 pasienter med perifer nevropati som fikk 14 mg teriflunomid. Det ble rapportert restitusjon hos 4 av disse pasientene etter seponering av behandlingen.

Godartede, ondartede og uspesifiserte neoplasmer (inkludert cyster og polypper)

Erfaringen fra kliniske studier tyder ikke på økt risiko for malignitet med teriflunomid. Risikoen for malignitet, spesielt lymfoproliferative lidelser, er økt ved bruk av enkelte andre midler som påvirker immunsystemet (klasseeffekt).

Alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring av teriflunomid (se pkt. 4.4).

Asteni

I placebokontrollerte studier hos voksne pasienter var forekomsten av asteni 2,0 %, 1,6 % og 2,2 % i henholdsvis placebogruppen, gruppen behandlet med 7 mg teriflunomid og gruppen behandlet med 14 mg teriflunomid.

Psoriasis

I placebokontrollerte studier, var forekomsten av psoriasis 0,3%, 0,3% og 0,4% i henholdsvis placebogruppen, gruppen behandlet med 7 mg teriflunomid og gruppen behandlet med 14 mg teriflunomid.

Gastrointestinale sykdommer

Pankreatitt har blitt sporadisk rapportert etter markedsføring av teriflunomid hos voksne, inkludert tilfeller med nekrotiserende pankreatitt og pankreatisk pseudocyst. Pankreatiske tilfeller kan forekomme når som helst under behandlingen med teriflunomid, noe som kan føre til sykehusinnleggelse og/eller kreve korrigerende behandling.

Pediatrik populasjon

Den observerte sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter (fra 10 til 17 år) behandlet med teriflunomid daglig var tilsvarende den som ble sett hos voksne pasienter. I den pediatriske studien derimot (166 pasienter: 109 i gruppen behandlet med teriflunomid og 57 i placebogruppen), var tilfeller med pankreatitt rapportert hos 1,8% (2/109) av pasientene behandlet med teriflunomid sammenlignet med ingen i placebogruppen, i den dobbeltblindende fasen. Et av disse tilfellene førte til sykehusinnleggelse og trengte korrigerende behandling. Hos de pediatriske pasientene behandlet med teriflunomid i den åpne fasen av studien, ble 2 tilleggstilfeller av pankreatitt (en var rapportert som alvorlig, den andre var et ikke-alvorlig tilfelle med mild intensitet) og et tilfelle med alvorlig akutt pankreatitt (med pseudopapillom) rapportert. Hos to av disse tre pasientene førte pankreatitten til sykehusinnleggelse. Kliniske symptomer inkluderte abdominalsmerter, kvalme og/eller oppkast og forhøyet amylase og lipase i serum hos disse pasientene. Alle pasientene ble kvitt disse bivirkningene etter seponering og prosedyre for akselerert eliminasjon (se pkt. 4.4) og korrigerende behandling.

Følgende bivirkninger ble rapportert oftere i den pediatriske populasjonen enn i den voksne populasjonen:

- Alopeci ble rapportert hos 22,0% av pasientene behandlet med teriflunomid versus 12,3% av pasientene behandlet med placebo.
- Infeksjoner ble rapportert hos 66,1% av pasientene behandlet med teriflunomid versus 45,6% av pasientene behandlet med placebo. Blant disse var nasofaryngitt og øvre luftveisinfeksjoner oftere rapportert med teriflunomid.
- Økning av CPK var rapportert hos 5,5% av pasientene behandlet med teriflunomid versus 0% av pasientene behandlet med placebo. De fleste av disse tilfellene var assosiert med

dokumentert fysisk trening.

- Parestesi ble rapportert hos 11,0% av pasientene behandlet med teriflunomid versus 1,8% av pasientene behandlet med placebo.
- Abdominalsmarter ble rapportert hos 11,0% av pasientene behandlet med teriflunomid versus 1,8% av pasientene behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

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.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det foreligger ingen erfaring med overdosering eller forgiftning med teriflunomid hos mennesker. 70 mg teriflunomid ble gitt daglig i opptil 14 dager hos friske forsøkspersoner. Bivirkningene var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen for teriflunomid hos MS-pasienter.

Behandling

Ved relevant overdose eller toksisitet anbefales kolestyramin eller aktivt kull for å akselerere eliminasjonen. Den anbefalte eliminasjonsprosedyren er 8 g kolestyramin tre ganger daglig i 11 dager. Hvis dette ikke tolereres godt, kan 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 11 dager brukes. Hvis kolestyramin ikke er tilgjengelig, kan 50 g aktivt kull to ganger daglig i 11 dager også benyttes. Administrasjon av kolestyramin eller aktivt kull behøver ikke å skje på påfølgende dager dersom det er problemer med toleransen (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AK02.

Virkningsmekanisme

Teriflunomid er et immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaper som selektivt og reversibelt hemmer det mitokondriske enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHO-DH), som knyttes funksjonelt til respirasjonskjeden. Som konsekvens av denne hemmingen gir teriflunomid generell reduksjon av proliferasjon av celler i rask celledeling som er avhengige av de novo syntese av pyrimidin for å utvikles. Den nøyaktige mekanismen for den terapeutiske virkningen av teriflunomid på MS er ikke fullt ut forstått, men den medieres av et redusert antall lymfocytter.

Farmakodynamiske effekter

Immunsystem

Påvirkninger på antall immunceller i blodet: I de placebokontrollerte studiene førte 14 mg teriflunomid én gang daglig til en svak gjennomsnittlig reduksjon av antall lymfocytter på mindre enn $0,3 \times 10^9/l$, som inntraff i løpet av de første 3 månedene av behandlingen, og nivåene ble opprettholdt til avslutning av behandlingen.

Potensiale for QT-intervallforlengelse

I en placebokontrollert grundig QT-studie som ble utført med friske forsøkspersoner, viste ikke teriflunomid ved gjennomsnittlige steady state-konsentrasjoner potensiale for å forlenge QTcF-intervallet sammenlignet med placebo: den største tidsmatchede gjennomsnittlige differansen mellom

teriflunomid og placebo var 3,45 ms, med øvre grense for 90 % CI på 6,45 ms.

Påvirkning på renale tubulære funksjoner

I de placebokontrollerte studiene ble det observert gjennomsnittlige reduksjoner av serumurinsyre i området 20 til 30 % hos pasienter behandlet med teriflunomid sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig reduksjon i serumfosfor var ca. 10 % i teriflunomidgruppen sammenlignet med placebo. Disse påvirkningene anses å være relatert til økning i renal tubulær ekskresjon, og ikke relatert til endringer i glomerulære funksjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av teriflunomid ble vist i to placebokontrollerte studier, TEMSO og TOWER, som evaluerte doser på 7 mg og 14 mg teriflunomid én gang daglig hos voksne pasienter med RMS.

Totalt 1088 pasienter med RMS ble randomisert i TEMSO til å få 7 mg (n = 366) eller 14 mg (n = 359) teriflunomid eller placebo (n = 363) i 108 uker. Alle pasientene hadde fått fastslått diagnosen MS (basert på McDonald-kriterier (2001)), viste et relapserende klinisk forløp, med eller uten progresjon, og hadde opplevd minst 1 attack i løpet av det siste året før studien, eller minst 2 angrep i løpet av de siste 2 årene før studien. Da de ble med i studien, hadde pasientene EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$.

Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 37,9 år. De fleste pasientene hadde relapserende-remitterende multippel sklerose (91,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (4,7 %) eller progressiv relapserende multippel sklerose (3,9 %). Gjennomsnittlig antall angrep i løpet av det siste året før inklusjon i studien var 1,4, der 36,2 % av pasientene hadde gadoliniumforsterkede lesjoner ved baseline. Median EDSS-score ved baseline var 2,50. 249 pasienter (22,9 %) hadde EDSS-score $> 3,5$ ved baseline. Gjennomsnittlig varighet av sykdommen siden første symptomer var 8,7 år. De fleste pasientene (73 %) hadde ikke fått sykdomsmodifiserende behandling i løpet av de 2 siste årene før inklusjon i studien. Studieresultatene er vist i tabell 1.

Resultater fra langtidsoppfølgingen fra TEMSO-studien, som var en utvidet langsiktig sikkerhetsstudie (samlet median behandlingsperiode var ca. 5 år, maksimal behandlingsperiode var ca. 8,5 år), viste ingen nye eller uventede sikkerhetsfunn.

Totalt 1169 pasienter med RMS ble randomisert i TOWER til å få 7 mg (n = 408) eller 14 mg (n = 372) teriflunomid eller placebo (n = 389) med varierende varighet av behandlingen, som ble avsluttet 48 uker etter at siste pasient ble randomisert. Alle pasientene hadde fått fastslått diagnosen MS (basert på McDonald-kriterier (2005)), viste et relapserende klinisk forløp med eller uten progresjon, og hadde opplevd minst 1 attack i løpet av året før studien eller minst 2 angrep i løpet av de siste 2 årene før studien. Da de ble med i studien, hadde pasientene EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$.

Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 37,9 år. De fleste pasientene hadde relapserende-remitterende multippel sklerose (97,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (0,8 %) eller progressiv relapserende multippel sklerose (1,7 %). Gjennomsnittlig antall angrep i løpet av det siste året før inklusjon i studien var 1,4. Det er ingen data for gadoliniumforsterkede lesjoner ved baseline. Median EDSS-score ved baseline var 2,50; 298 pasienter (25,5 %) hadde EDSS-score $> 3,5$ ved baseline. Gjennomsnittlig varighet av sykdommen siden første symptomer var 8,0 år. De fleste pasientene (67,2 %) hadde ikke fått sykdomsmodifiserende behandling i løpet av de 2 siste årene før inklusjon i studien. Studieresultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1 - Hovedresultater (for godkjent dose, ITT-populasjon)

	TEMZO-studien		TOWER-studien	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Klinisk utfall				
Annualisert relapsrate	0,37	0,54	0,32	0,50
Risikoforskjell (KI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Attakkfri uke 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio (KI 95 %)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-måneders varig progresjon av funksjonshemming uke 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Hazard ratio (KI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-måneders varig progresjon av funksjonshemming uke 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Hazard ratio (KI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI endepunkter			Ikke målt	
Endring i BOD uke 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Relativ endring i forhold til placebo	67 %***			
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkede lesjoner i uke 108	0,38	1,18		
Relativ endring i forhold til placebo (KI _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Antall unike aktive lesjoner/scan	0,75	2,46		
Relativ endring i forhold til placebo (KI _{95%})	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p < 0,0001, *** p < 0,001, ** p < 0,01, * p < 0,05 sammenlignet med placebo

(1) BOD: burden of disease: totalt lesjonsvolum (T2 og T1 hypointense) i ml

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

En konsekvent behandlingseffekt med hensyn til angrep og 3-måneders vedvarende progresjon av funksjonshemming i en undergruppe pasienter med høy sykdomsaktivitet (n = 127), ble observert i TEMSO. På grunn av studiedesignet var høy sykdomsaktivitet definert som 2 eller flere angrep i løpet av ett år, og med én eller flere Gd-forsterkede lesjoner ved MR av hjernen. Lignende undergruppeanalyser ble ikke gjort i TOWER, siden MR ikke ble utført.

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som ikke har respondert på full og adekvat behandling med beta-interferon (vanligvis minst ett års behandling), som har hatt minst 1 angrep siste år under behandling, og minst 9 T2-hyperintense lesjoner ved MR av kraniet eller minst 1 Gd-forsterket lesjon, eller pasienter med uendret eller økt angrepsskive siste år sammenlignet med de foregående 2 år.

TOPIC var en dobbelblind, placebo-kontrollert studie der doser på 7 mg og 14 mg teriflunomid én gang daglig ble evaluert i opptil 108 uker hos pasienter med første kliniske demyeliniserende hendelse (gjennomsnittsalder 32,1 år). Det primære endepunktet var tid til andre kliniske episode (relaps) inntraff. Tilsammen 618 pasienter ble randomisert til å få 7 mg (n = 205) eller 14 mg (n = 216) teriflunomid eller placebo (n = 197). Risikoen for en andre kliniske episode i løpet av 2 år var 35,9 % i placebogruppen og 24,0 % i gruppen som ble behandlet med 14 mg teriflunomid (hazard ratio 0,57, 95 % KI 0,38 til 0,87, p = 0,0087). Resultatene fra TOPIC-studien bekrefter effekten til teriflunomid ved

RRMS (inkludert tidlig RRMS med første kliniske demyeliniserende hendelse og MR-lesjoner spredt i tid og plassering).

Effekten av teriflunomid ble sammenlignet med effekten av subkutan interferon beta-1a (ved anbefalt dose 44 mikrog tre ganger pr. uke) hos 324 randomiserte pasienter i en studie (TENERE) med minste behandlingsvarighet på 48 uker (maksimalt 114 uker). Risiko for svikt (bekreftet attack eller permanent seponering av behandlingen, uansett hva som kom først) var det primært endepunktet. Antall pasienter med permanent seponering av behandlingen i gruppen på 14 mg teriflunomid, var 22 av 111 (19,8 %). Årsakene var bivirkninger (10,8 %), manglende effekt (3,6 %), andre årsaker (4,5 %) og ikke mulig å følge opp (0,9 %). Antall pasienter med permanent seponering av behandlingen i gruppen på subkutan interferon beta-1a, var 30 av 104 (28,8 %). Årsakene var bivirkninger (21,2 %), manglende effekt (1,9 %), andre årsaker (4,8 %) og dårlig oppfølging av studieprotokollen (1 %). Teriflunomid 14 mg/dag var ikke bedre enn interferon beta-1a ved primært endepunkt: den beregnede andelen av pasienter med behandlingssvikt etter 96 uker ved bruk av Kaplan-Meier-metoden, var 41,1 % versus 44,4 % (14 mg teriflunomid versus interferon beta-1a, $p = 0,595$).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (10 til 17 år)

EFC11759/TERIKIDS studien var en internasjonal dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med relapserende remitterende MS som evaluerte teriflunomiddoser tatt én gang daglig (justert for å oppnå en eksponering tilsvarende en 14 mg dose hos voksne) i inntil 96 uker etterfulgt av en åpen forlengelse. Alle pasienter opplevde minst 1 relaps over en periode på 1 år eller minst 2 relaps over en periode på 2 år før studien. Nevrologiske evalueringer ble utført ved screening og hver 24. uke til fullføring, og ved uplanlagte besøk ved mistenkt relaps. Pasienter med en klinisk relaps eller høy MRI-aktivitet på minst 5 nye eller forstørrede T2 lesjoner på 2 konsekutive scanninger byttet over til den åpne forlengelsen før 96 uker var gått for å sikre aktiv behandling. Det primære endepunktet var tid til første kliniske relaps etter randomisering. Tid til første kliniske relaps eller høy MRI-aktivitet, hva enn som kom først, var predefinert som en sensitivitetsanalyse fordi det inkluderte både kliniske og MRI betingelser, noe som kvalifiserte til bytte til den åpne delen av studien.

Totalt 166 pasienter ble randomisert 2:1 for å motta teriflunomid ($n=109$) eller placebo ($n=57$). Ved påmelding hadde studiepasientene en EDSS score $\leq 5,5$; gjennomsnittsalder var 14,6 år; gjennomsnittsvikt var 58,1 kg; gjennomsnittlig sykdomsvarighet ved diagnose var 1,4 år; og gjennomsnittlig T1 Gd-forsterkede lesjoner per MRI scan var 3,9 lesjoner ved baseline. Alle pasienter hadde relapserende remitterende MS med en median EDSS score på 1,5 ved baseline. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 362 dager på placebo og 488 dager på teriflunomid. Bytte fra den dobbeltblindede perioden til den åpne behandlingen pga. høy MRI aktivitet var hyppigere enn forventet, og hyppigere og tidligere i placebogruppen enn i teriflunomidgruppen (26% på placebo, 13% på teriflunomid).

Teriflunomid reduserte risikoen for klinisk relaps med 34% sammenlignet med placebo, uten å oppnå statistisk signifikans ($p=0,29$) (Tabell 2). I den predefinerte sensitivitetsanalysen oppnådde teriflunomid en statistisk signifikant reduksjon i kombinert risiko for klinisk relaps eller høy MRI aktivitet med 43% sammenlignet med placebo ($p=0,04$) (Tabell 2).

Teriflunomid reduserte signifikant antall nye og forstørrede T2-lesjoner per scan med 55% ($p=0,0006$) (post-hoc analyse var også justert for baseline T2-tellinger: 34%, $p=0,0446$), og antall Gadolinium-forsterkede T1-lesjoner per scan med 75% ($p<0,0001$) (Tabell 2).

Tabell 2: Kliniske og MRI-resultater av EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populasjon	Teriflunomid (n=109)	Placebo (n=57)
Kliniske endepunkt		
Tid til første bekreftede kliniske relaps, Sannsynlighet (95%KI) for bekreftet relaps ved uke 96 <i>Sannsynlighet (95%KI) for bekreftet relaps ved uke 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Hazard ratio (95% KI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Tid til første bekreftede kliniske relaps eller høy MRI-aktivitet, Sannsynlighet (95%KI) for bekreftet relaps eller høy MRI-aktivitet ved uke 96 <i>Sannsynlighet (95%KI) for bekreftet relaps eller høy MRI-aktivitet ved uke 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Hazard ratio (95% KI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
MRI nøkkelendepunkter		
Justert antall nye eller forstørrede T2-lesjoner, Estimat (95% KI) <i>Estimat (95% KI), post-hoc analyse også justert for baseline T2-tellinger</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Relativ risiko (95% KI) Relativ risiko (95% KI), <i>post-hoc analyse også justert for baseline T2-tellinger</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Justert antall T1 Gd-forsterkede lesjoner, Estimat (95% KI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Relativ risiko (95% KI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 sammenlignet med placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Sannsynlighet var basert på Kaplan-Meier estimator og uke 96 var slutten av behandlingen (EOT).		

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemiddelet som inneholder teriflunomid hos barn i alderen 0 til 10 år ved multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Median tid til maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer mellom 1 til 4 timer etter inntatt dose etter gjentatt oral administrasjon av teriflunomid, med høy biotilgjengelighet (ca. 100 %).

Mat har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til teriflunomid.

Utifra de beregnede, gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen (PopPK) der det ble brukt data fra friske frivillige og MS-pasienter, er det en langsom tilnærming til steady state-konsentrasjonen (dvs. ca. 100 dager (3,5 måneder) til 95 % av steady state-konsentrasjonen var oppnådd), og den beregnede AUC-akkumuleringsraten er ca. 34 ganger.

Distribusjon

Teriflunomid blir i stor grad bundet til plasmaprotein (> 99 %), sannsynligvis albumin, og blir i hovedsak distribuert i plasma. Distribusjonsvolumet er 11 l etter en enkelt intravenøs (IV) administrasjon. Imidlertid er dette sannsynligvis et for lavt estimat, siden omfattende organdistribusjon ble observert hos rotter.

Biotransformasjon

Teriflunomid blir metabolisert i moderat grad og er den eneste komponenten som detekteres i plasma. Hydrolyse er primær biotransformasjonsmekanisme for teriflunomid, mens oksidasjon er mindre viktig. Sekundære mekanismer omfatter oksidasjon, N-acetylering og sulfatkonjugering.

Eliminasjon

Teriflunomid skilles ut gjennom mage-tarmkanalen, i hovedsak via gallen som uendret virkestoff og høyst sannsynlig ved direkte sekresjon. Teriflunomid er et substrat for tømningstransportøren BCRP, som kan være involvert i direkte sekresjon. I løpet av 21 dager blir 60,1 % av den administrerte dosen utskilt via feces (37,5 %) og urin (22,6 %). Etter prosedyren for akselerert eliminasjon med kolestyramin, ble ytterligere 23,1 % funnet (for det meste i feces). Basert på individuell beregning av farmakokinetiske parametere ved bruk av PopPK-modellen for teriflunomid hos friske frivillige og MS-pasienter, var medianverdien for $t_{1/2z}$ ca. 19 dager etter gjentatte doser på 14 mg. Etter en enkelt intravenøs administrasjon er total kroppsclearance for teriflunomid 30,5 ml/t.

Prosedyre for akselerert eliminasjon: kolestyramin og aktivt kull

Eliminasjonen av teriflunomid fra sirkulasjonen kan akselereres ved administrasjon av kolestyramin eller aktivt kull, sannsynligvis ved avbrytelse av den intestinale reabsorpsjonsprosessen. Teriflunomidkonsentrasjoner målt under en 11 dagers akselerert eliminasjonsprosedyre for teriflunomid, enten med 8 g kolestyramin tre ganger pr. dag, 4 g kolestyramin tre ganger daglig eller 50 g aktivt kull to ganger daglig etter avbrutt teriflunomidbehandling, har vist at disse regimene effektivt akselererer eliminasjonen av teriflunomid, og førte til mer enn 98 % reduksjon i plasmakonsentrasjonen av teriflunomid, der kolestyramin ga raskere resultat enn aktivt kull. Etter avsluttet behandling med teriflunomid og administrasjon av 8 g kolestyramin tre ganger daglig er plasmakonsentrasjonen til teriflunomid 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 fullføringen på dag 11. Valget mellom de 3 eliminasjonsprosedyrene bør avgjøres av pasientens toleranse. Hvis 8 g kolestyramin tre ganger daglig ikke tolereres godt, kan 4 g kolestyramin tre ganger daglig benyttes. Alternativt kan aktivt kull også brukes (de 11 dagene trenger ikke være påfølgende, med mindre det er behov for å redusere plasmakonsentrasjonen av teriflunomid raskt).

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering øker proporsjonalt med dosen etter oral administrasjon av teriflunomid fra 7 til 14 mg.

Egenskaper hos bestemte pasientgrupper

Kjønn og eldre

Flere kilder til iboende variabilitet ble identifisert hos friske frivillige personer og MS-pasienter i PopPK-analysen: alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet, samt nivåer av albumin og bilirubin. Likevel var innflytelsen av disse begrenset (≤ 31 %).

Nedsatt leverfunksjon

Svakt og moderat nedsatt leverfunksjon hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til teriflunomid. Derfor forventes ingen dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Imidlertid er teriflunomid kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til teriflunomid. Derfor forventes ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter med en kroppsvekt >40 kg behandlet med 14 mg én gang daglig, var steady state eksponering i spekteret observert hos voksne pasienter behandlet med samme doseringsregime.

Hos pediatriske pasienter med en kroppsvekt ≤40 kg, førte behandling med 7 mg én gang daglig (basert på begrensede kliniske data og simuleringer) til steady state eksponeringer i spekteret observert hos voksne pasienter behandlet med 14 mg én gang daglig.

Observerte steady state bunnkonsentrasjoner (trough) varierte veldig mellom individer, slik som hos voksne pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatt-doseringstoksisitet

Gjentatt oral administrasjon av teriflunomid til mus, rotter og hunder i opptil henholdsvis 3, 6 og 12 måneder viste at hovedorganene for toksisitet var benmarg, lymfoide organer, munnhule/magetarmkanal, reproduksjonsorganer og bukspyttkjertel. Evidens for en oksidativ påvirkning på røde blodceller ble også observert. Anemi, redusert antall blodplater og påvirkninger på immunsystemet, inkludert leukopeni, lymfopeni og sekundære infeksjoner, var relatert til påvirkningene på benmargen og/eller lymfoide organer. De fleste påvirkningene gjenspeiler den grunnleggende virkningsmekanismen til forbindelsen (hemming av celledeling). Dyr er mer følsomme for farmakologien, og derfor for toksisiteten, til teriflunomid enn mennesker. Derfor ble toksisitet hos dyr sett ved eksponering tilsvarende, eller under, terapeutisk nivå hos mennesker.

Genotoksisk og karsinogen potensial

Teriflunomid var ikke mutagent *in vitro* eller klastogent *in vivo*. Klastogenitet observert *in vitro* ble ansett for å være en indirekte effekt relatert til ubalanse i nukleotidpoolen på grunn av farmakologien ved DHO-DH-hemming. Den mindre viktige metabolitten TFMA (4-trifluormetylanilin) forårsaket mutagenitet og klastogenitet *in vitro*, men ikke *in vivo*.

Det ble ikke observert evidens for karsinogenitet hos rotter og mus.

Reproduksjonstoksisitet

Fertiliteten hos rotter ble ikke påvirket til tross for bivirkninger av teriflunomid på reproduksjonsorganer hos hanner, inkludert redusert antall spermier. Det var ingen eksterne misdannelser hos avkommet til hannrotter som hadde fått teriflunomid før paring med ubehandlede hunnrotter. Teriflunomid var embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske området for mennesker. Bivirkninger hos avkommet ble også observert når teriflunomid ble administrert til drektige rotter under drektighetsforløpet og amming. Risikoen for embryoføtal toksisitet overført fra mannen ved teriflunomidbehandling, anses som lav. Kvinnens anslåtte plasmaeksponering via sæden til en behandlet pasient, forventes å være 100 ganger lavere enn plasmaeksponeringen etter 14 mg teriflunomid oralt.

Juvenil toksisitet

Juvenile rotter som fikk teriflunomid oralt i 7 uker fra diegiving til seksuell modning viste ingen effekter på vekst, fysisk eller nevrologisk utvikling, læring og hukommelse, lokomotorisk aktivitet, seksuell utvikling eller fertilitet. Bivirkninger bestod av anemi, reduksjon av lymfoid respons, doseavhengig forminsket T-celle avhengig antistoffrespons og en svært reduserte IgM og IgG konsentrasjoner, som generelt sett samsvarer med observasjoner i toksisitetstester ved gjentatt

dosering hos voksne rotter. En økning i B-celler observert hos juvenile rotter var derimot ikke observert hos voksne rotter. Signifikansen av denne forskjellen er ikke kjent, men en komplett reversibilitet var demonstrert som for de fleste andre funn.

Grunnet dyrs høye sensitivitet til teriflunomid, ble juvenile rotter eksponert til lavere nivåer enn barn og voksne ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat
mikrokrySTALLinsk cellulose
maisstivelse
natriumstivelseglykolat (type A)
hydrokSypropylcellulose
magnesiumstearat

Tablett drasjering

hypromellose
laktosemonohydrat
kalsiumkarbonat
triacetin
indigokarmin aluminiumsfarge (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

oPA-Al-PVC/Al blisterpakninger som inneholder 14, 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14284

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

14.01.2025