

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teriflunomide Vivanta 14 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 79 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Blåfärgade, femkantiga, bikonvexa, filmdragerade tabletter (cirka 7 mm längd och 7 mm bredd), präglade med "14" på ena sidan och "T" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teriflunomide Vivanta är indicerat för behandling av vuxna och barn från 10 år och äldre med skovvis förloppande multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 för viktig information om populationen för vilken effekt har fastställts).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Dosering

Vuxna

För vuxna är den rekommenderade dosen av teriflunomid 14 mg en gång dagligen.

Pediatrisk population (10 år och äldre)

För barn (10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt:

- Barn med kroppsvikt >40 kg: 14 mg en gång dagligen
- Barn med kroppsvikt ≤40 kg: 7 mg en gång dagligen

Teriflunomide Vivanta 14 mg är inte lämpligt för pediatriska patienter med en kroppsvikt ≤ 40 kg; andra läkemedel finns tillgängliga i lägre styrka (som 7 mg filmdragerade tabletter).

Barn som når en stabil kroppsvikt på över 40 kg ska övergå till dosen 14 mg en gång dagligen.

De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan mat.

Särskilda populationer

Äldre population

Teriflunomide Vivanta ska användas med försiktighet hos patienter 65 år och äldre på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion, som inte behandlas med dialys.

Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, som behandlas med dialys, har inte utvärderats.

Teriflunomid är därför kontraindicerat hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Teriflunomid är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population (under 10 års ålder)

Säkerheten och effekten av teriflunomid hos barn under 10 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna är avsedda för peroral användning. Tabletterna ska sväljas hela med lite vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen med teriflunomid och därefter så länge plasmanivåerna överstiger 0,02 mg/l (se avsnitt 4.6). Graviditet måste uteslutas innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.6).

Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

Patienter med tillstånd med kraftigt nedsatt immunförsvar, t.ex. förvärvat immunbristsyndrom (aids).

Patienter med signifikant nedsatt benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni.

Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats (se avsnitt 4.4).

Patienter med allvarlig njurinsufficiens som behandlas med dialys, eftersom det inte finns tillräckligt med klinisk erfarenhet av denna patientgrupp.

Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiskt syndrom.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

Före behandling

Innan behandling med teriflunomid sätts in ska följande utvärderas:

- Blodtryck
- Alaninaminotransferas/ serum glutamat pyruvat transaminas (ALAT/SGPT)
- Fullständig blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar samt trombocyträkning.

Under behandling

Under behandlingen med teriflunomid ska följande övervakas:

- Blodtryck
 - Kontrollera regelbundet
- Alaninaminotransferas/ serum glutamat pyruvat transaminas (ALAT/ (SGPT)
 - Leverenzymvärdena ska utvärderas minst var fjärde vecka under de första sex månaderna av behandlingen och regelbundet därefter.
 - Överväg ytterligare monitorering när Teriflunomide Vivanta ges till patienter med konstaterad leversjukdom, ges tillsammans med andra potentiellt levertoxiska läkemedel eller enligt kliniska tecken och symtom, exempelvis oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärtor, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin. Leverenzymvärdena ska utvärderas varannan vecka under de sex första behandlingsmånaderna och därefter minst var åttonde vecka under minst två år från behandlingens början.
 - Vid ALAT (SGPT)-förhöjningar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) måste uppföljning ske veckovis.
- Fullständig blodstatus ska utföras baserat på kliniska tecken och symtom (t.ex. infektioner) under behandlingen.

Accelererad elimineringsprocedur

Teriflunomid elimineras långsamt från plasma. Utan accelererad elimineringsprocedur tar det i genomsnitt 8 månader att nå plasmakoncentrationer på mindre än 0,02 mg/l, även om det med individuella variationer i clearance av substansen kan ta upp till 2 år. En accelererad elimineringsprocedur kan användas när som helst efter att teriflunomid har satts ut (se avsnitt 4.6 och 5.2 för detaljerade uppgifter om proceduren).

Leverpåverkan

Förhöjda värden av leverenzymmer har observerats hos patienter som fått Teriflunomide Vivanta (se avsnitt 4.8). Dessa förhöjningar förekom oftast under de första 6 månaderna av behandlingen.

Fall av läkemedelsinducerade leverskador, vilka ibland varit livshotande, har observerats vid behandling med teriflunomid. De flesta fall av läkemedelsinducerade leverskador inträffade flera veckor eller flera månader efter behandlingsstart med teriflunomid, men läkemedelsinducerade leverskador kan även uppträda vid långvarig användning.

Risken för förhöjda värden av leverenzymmer och läkemedelsinducerade leverskador kan vara högre för patienter med konstaterad leversjukdom, vid samtidig behandling med andra levertoxiska läkemedel och/eller vid konsumtion av betydande mängder alkohol. Patienter ska därför övervakas noga avseende tecken och symtom på leverskador.

Behandlingen med teriflunomid ska sättas ut och accelererad elimineringsprocedur ska övervägas om leverskada misstänks. Om förhöjda leverenzymvärden (mer än 3 gånger ULN) bekräftats ska behandling med teriflunomid sättas ut.

Vid behandlingsavbrott ska levertester utföras tills transaminas-nivåerna har normaliserats.

Hypoproteinemi

Eftersom teriflunomid binds starkt till proteiner och bindningen är beroende av albuminkoncentrationerna i plasma, kan fri koncentration teriflunomid i plasma vara högre hos patienter med hypoproteinemi, t.ex.

vid nefrotiskt syndrom. Teriflunomid ska inte användas hos patienter med tillstånd förknippade med allvarlig hypoproteinem.

Blodtryck

Förhöjt blodtryck kan förekomma under behandlingen med teriflunomid (se avsnitt 4.8). Blodtrycket måste kontrolleras innan teriflunomidbehandlingen inleds och därefter regelbundet. Förhöjt blodtryck ska hanteras på lämpligt sätt före och under behandlingen med teriflunomid.

Infektioner

Behandlingsstarten med Teriflunomide Vivanta ska senareläggas hos patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats.

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av allvarliga infektioner med teriflunomid (se avsnitt 4.8).

Fall av herpesvirusinfektioner, inklusive oral herpes och herpes zoster, har rapporterats med teriflunomid (se avsnitt 4.8). Det har även förekommit allvarliga herpesinfektioner inklusive meningoencefalit och disseminerad herpesinfektion. De kan inträffa när som helst under behandlingen.

Baserat på den immunomodulerande effekten av teriflunomid ska, om en patient utvecklar en allvarlig infektion, avbrytande av behandlingen med Teriflunomide Vivanta övervägas och fördelarna och riskerna bedömas på nytt innan behandlingen återupptas. På grund av den långa halveringstiden kan accelererad eliminering med kolestyramin eller aktivt kol övervägas.

Patienter som behandlas med Teriflunomide Vivanta ska instrueras om att rapportera symtom på infektion till läkare. Patienter med aktiv akut eller kronisk infektion ska inte påbörja behandling med Teriflunomide Vivanta förrän infektionen åtgärdats.

Säkerheten vid behandling med teriflunomid är okänd hos personer med latent tuberkulosinfektion, eftersom tuberkulosscreening inte har utförts systematiskt under de kliniska studierna. Patienter som testats positivt vid tuberkulosscreening ska behandlas enligt sedvanlig medicinsk praxis före behandling.

Reaktioner i andningsvägarna

Interstitiell lungsjukdom (ILD) och fall av pulmonell hypertension har rapporterats med teriflunomid efter marknadsföring. Risken kan vara förhöjd hos patienter med ILD i anamnesen.

ILD kan inträffa akut när som helst under behandlingen med en varierande klinisk presentation.

ILD kan vara dödligt. Nydebuterad eller förvärrade symtom från lungorna som ihållande hosta och dyspné kan vara en anledning att sätta ut behandlingen och vid behov utföra ytterligare undersökningar. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig ska initiering av en accelererad elimineringsprocedur övervägas.

Hematologiska effekter

En genomsnittlig minskning av antalet vita blodkroppar på mindre än 15 % från utgångsvärdet, har observerats (se avsnitt 4.8). Som en försiktighetsåtgärd bör en aktuell fullständig blodstatus, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar samt trombocyträkning, finnas tillgänglig innan behandlingen inleds. Fullständig blodstatus ska kontrolleras under behandlingen om detta föranleds av kliniska tecken och symtom (t.ex. infektioner).

Hos patienter med redan befintlig anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni, samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller personer som löper risk för benmärgssuppression är risken för hematologisk påverkan ökad. Om hematologisk påverkan inträffar ska proceduren för accelererad eliminering (se ovan) övervägas, för att minska plasmanivåerna av teriflunomid.

Vid fall av allvarliga hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, måste Teriflunomide Vivanta och eventuell samtidigt myelosuppressiv behandling avbrytas och en procedur för accelererad eliminering av teriflunomid bör övervägas.

Hudreaktioner

Fall av allvarliga hudreaktioner, ibland med dödlig utgång, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats med Teriflunomide Vivanta.

Om reaktioner observeras i hud och/eller slemhinnor (ulcerös stomatit), som ger anledning till misstankar om allvarliga generaliserade hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys-Lyells syndrom eller läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom) måste teriflunomid och eventuell annan associerad behandling sättas ut och en accelererad elimineringsprocedur omedelbart inledas. I dessa fall ska patienterna inte exponeras för teriflunomid på nytt (se avsnitt 4.3).

Nytt utbrott av psoriasis (inräknat pustulär psoriasis) och förvärrande av befintlig psoriasis har rapporterats under användningen av teriflunomid. Utsättning av behandlingen och inledning av ett accelererat elimineringsförfarande kan övervägas om patientens sjukdom och sjukdomsanamnes beaktas.

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati har observerats hos patienter som behandlats med Teriflunomide Vivanta (se avsnitt 4.8). De flesta patienter förbättrades när Teriflunomide Vivanta sattes ut. Det var emellertid en stor variabilitet i slutresultatet dvs. hos vissa patienter försvann neuropatin medan andra patienter hade kvarstående symtom. Om en patient som behandlas med Teriflunomide Vivanta utvecklar bekräftad perifer neuropati, bör utsättning av Teriflunomide Vivantabehandlingen och utförande av accelererad elimineringsprocedur övervägas.

Vaccinering

Två kliniska studier har visat att vaccination med inaktiverat neoantigen (första vaccination) eller återexponering var säker och effektiv under behandlingen med Teriflunomide Vivanta. Användningen av levande försvagade vacciner kan medföra infektionsrisk och bör därför undvikas.

Immunosuppressiva eller immunomodulerande behandlingar

Då leflunomid är modersubstansen till teriflunomid rekommenderas inte samtidig administrering av teriflunomid och leflunomid.

Samtidig administrering med antineoplastiska eller immunosuppressiva terapier, som används för behandling av MS, har inte utvärderats. Säkerhetsstudier, där teriflunomid administrerades samtidigt med interferon beta eller glatirameracetat upp till ett år, påvisade inte några särskilda säkerhetsproblem, men en högre frekvens av biverkningar jämfört med teriflunomid som monoterapi observerades. Den långsiktiga säkerheten för dessa kombinationer vid behandling av multipel skleros har inte fastställts.

Byte till eller från Teriflunomide Vivanta

Baserat på kliniska data för samtidig administrering av teriflunomid och interferon beta eller glatirameracetat krävs ingen väntetid när teriflunomid sätts in efter interferon beta eller glatirameracetat eller när interferon beta eller glatirameracetat sätts in efter teriflunomid.

På grund av natalizumabs långa halveringstid kan samtidig exponering, och därmed samtidigta immuneffekter, inträffa i upp till 2-3 månader efter att natalizumab har satts ut, om Teriflunomide Vivanta inleds omedelbart. Därför krävs försiktighet när patienter ställs om från natalizumab till Teriflunomide Vivanta.

Baserat på fingolimods halveringstid behövs ett 6 veckor långt behandlingsuppehåll för clearance av fingolimod från cirkulationen och en period på 1 till 2 månader för att lymfocyterna ska återgå till normala nivåer efter att fingolimod har satts ut. Att börja med Teriflunomide Vivanta under denna tid ger samtidig exponering för fingolimod. Det kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och försiktighet är därför indicerat.

Hos MS-patienter var median $t_{1/2z}$ (terminala halveringstiden) cirka 19 dagar efter upprepade doser på 14 mg. Om beslut tas att avbryta behandlingen med Teriflunomide Vivanta, kommer insättning av andra behandlingar under ett intervall av 5 halveringstider (cirka 3,5 månader, men kan vara längre hos vissa patienter) att ge samtidig exponering för Teriflunomide Vivanta. Det kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och försiktighet är därför påkallad.

Interferens vid bestämning av nivåerna av joniserat kalcium

Mätningen av nivåerna av joniserat kalcium kan visa på falskt sänkta värden under behandling med leflunomid och/eller teriflunomid (som är en aktiv metabolit av leflunomid) beroende på den typ av analysator som används vid mätning av joniserat kalcium (t.ex. blodgasanalysator). Därför bör man ifrågasätta rimligheten i observerade sänkta nivåer av joniserat kalcium hos patienter som behandlas med leflunomid eller teriflunomid. Om mätningarna är tvivelaktiga rekommenderas att man fastställer den totala koncentrationen av albuminkorrigerat serumkalcium.

Pediatrik population

Pankreatit

I den pediatrika kliniska prövningen observerades fall av pankreatit, vissa akut, hos patienter som fick teriflunomid (se avsnitt 4.8). Kliniska symtom innefattade magsmärta, illamående och/eller kräkningar. Serumamylas och lipas var förhöjt hos dessa patienter. Tiden till tillslag varierade från några månader upp till tre år. Patienter ska informeras om de typiska symtomen på pankreatit. Om pankreatit misstänks ska prov tas avseende pankreasenzym och relaterade laboratorieparametrar. Om pankreatit bekräftas ska teriflunomidbehandlingen avslutas och accelererad elimineringsprocedur inleds (se avsnitt 5.2).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med teriflunomid

Det primära biotransformationssättet för teriflunomid är hydrolys, oxidering är ett mindre betydelsefullt sätt.

Potenta cytokrom P450- (CYP) och transportörinducerare

Samtidig administrering av upprepade doser (600 mg en gång dagligen i 22 dagar) av rifampicin (en CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 3A-inducerare) liksom av en inducerare av uttransportörerna P-glykoprotein [P-gp] och bröstcancerresistent protein [BCRP] med teriflunomid (70 mg engångsdos) resulterade i en cirka 40 %-ig minskning av teriflunomidexponeringen. Rifampicin och andra kända potenta CYP- och transportörinducerare som exempelvis karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört ska användas med försiktighet under behandling med teriflunomid.

Kolestyramin eller aktivt kol

Såvida inte en accelererad eliminering är önskvärd rekommenderas det inte att patienter som får teriflunomid behandlas med kolestyramin eller aktivt kol, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen. Verkningsmekanismen förmodas vara avbrott i det enterohepatiska kretsloppet och/eller gastrointestinal dialys av teriflunomid.

Teriflunomids farmakokinetiska interaktioner med andra substanser

Effekt av teriflunomid på CYP2C8-substrat: repaglinid

En ökning av genomsnittligt repaglinid $C_{\max}$ och AUC (1,7- respektive 2,4-faldig) förelåg efter upprepade doser av teriflunomid, vilket tyder på att teriflunomid hämmar CYP2C8 *in vivo*. Därför ska läkemedel som metaboliseras genom CYP2C8, t.ex. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, användas med försiktighet under behandlingen med teriflunomid.

Effekten av teriflunomid på orala preventivmedel: 0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel En ökning av genomsnittligt etinylestradiol $C_{\max}$ och AUC₀₋₂₄ (1,58- respektive 1,54-faldig) och levonorgestrel $C_{\max}$ och AUC₀₋₂₄ (1,33- respektive 1,41-faldig) förelåg efter upprepade doser av teriflunomid. Även om interaktionen med teriflunomid inte förväntas ha någon negativ inverkan på effekten av orala preventivmedel, bör detta övervägas vid val eller ändring av den behandling med orala preventivmedel som ska användas i kombination med teriflunomid.

Effekt av teriflunomid på CYP1A2-substrat: koffein

Upprepade doser av teriflunomid minskade genomsnittlig $C_{\max}$ och AUC av koffein (CYP1A2-substrat) med 18 % respektive 55 %, vilket tyder på att teriflunomid kan vara en svag inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Därför ska läkemedel som metaboliseras genom CYP1A2, t.ex. duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) användas med försiktighet under behandlingen med teriflunomid, eftersom det kan leda till en minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt av teriflunomid på warfarin

Upprepade doser av teriflunomid hade ingen effekt på farmakokinetiken för S-warfarin, vilket tyder på att teriflunomid inte är en CYP2C9-hämmare eller -inducerare. En 25 %-ig minskning av INR (International Normalised Ratio) observerades emellertid när teriflunomid administrerades tillsammans med warfarin, jämfört med warfarin enbart. När warfarin ges tillsammans med teriflunomid rekommenderas därför en noggrann uppföljning och övervakning av INR.

Effekt av teriflunomid på organisk anjontransportör 3-substrat (OAT3):

En ökning av genomsnittligt cefaklor $C_{\max}$ och AUC (1,43- respektive 1,54-faldig) förelåg efter upprepade doser av teriflunomid, vilket tyder på att teriflunomid hämmar OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför när teriflunomid ges tillsammans med substrat av OAT3, t.ex. cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat eller zidovudin.

Effekten av teriflunomid på BCRP- och/eller organisk anjontransporterande polypeptid B1- och B3-substrat (OATP1B1/B3):

En ökning av genomsnittligt rosuvastatin $C_{\max}$ och AUC (2,65- respektive 2,51-faldig) förelåg efter upprepade doser av teriflunomid. Denna ökning av plasmarosuvastatinexponeringen hade emellertid inga uppenbara effekter på HMG-CoA reduktasaktiviteten. För rosuvastatin rekommenderas en dosreduktion med 50 % vid samtidig administrering med teriflunomid. För andra substrat av BCRP (t.ex. metotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, särskilt HMG-Co-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin) ska samtidig administrering av teriflunomid också göras med försiktighet. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på alltför stor exponering för läkemedlen och dosminskning av dessa läkemedel bör övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning hos män

Risken för av mannen medierad toxicitet för embryo/fostret genom teriflunomidbehandling anses vara liten (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av teriflunomid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Teriflunomid kan orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditeten. Teriflunomid är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmedel under och efter behandling, så länge plasmakoncentrationen av teriflunomid är över 0,02 mg/l. Under denna period ska kvinnorna diskutera eventuella planer på att sluta med eller byta ut preventivmedlet med behandlande läkare. Flickor och/eller föräldrar/vårdnadshavare till flickor ska informeras om behovet av att kontakta behandlande läkare så snart flickan som får Teriflunomide Vivanta-behandling får sin menstruation. Nya kvinnliga patienter som är fertila ska ges råd kring preventivmedel och eventuell risk för fostret. Remiss till gynekolog bör övervägas.

Patienten ska uppmanas att, om menstruationen är försenad eller om det finns andra orsaker att misstänka graviditet, avsluta Teriflunomide Vivanta-behandlingen och omedelbart informera läkaren och göra ett graviditetstest. Om detta är positivt måste läkaren och patienten diskutera risken med en fortsatt graviditet. Det är möjligt att en snabb sänkning av blodnivån av teriflunomid kan minska risken för fostret, genom att omedelbart när menstruationen är försenad sätta in den accelererade elimineringsproceduren som beskrivs nedan. För kvinnor som behandlas med teriflunomid och som önskar bli gravida ska läkemedlet sättas ut och en accelererad elimineringsprocedur rekommenderas för att snabbare nå en koncentration under 0,02 mg/l (se nedan).

Om en accelererad elimineringsprocedur inte används kan plasmanivåerna av teriflunomid förväntas ligga över 0,02 mg/l under i genomsnitt 8 månader, men för vissa patienter kan det ta upp till 2 år att nå plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l. Plasmakoncentrationerna av teriflunomid bör därför mätas innan en kvinna börjar försöka bli gravid. Så snart det fastställts att plasmakoncentrationen av teriflunomid ligger under 0,02 mg/l, måste plasmakoncentrationen fastställas på nytt efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda plasmakoncentrationerna ligger under 0,02 mg/l förväntas ingen risk föreligga för fostret. Ytterligare upplysningar om provtagning kan erhållas från innehavaren av godkännandet för försäljning eller lokalt ombud (se avsnitt 7).

Accelererad elimineringsprocedur

Efter utsättande av behandlingen med teriflunomid:

- kolestyramin 8 g administreras tre gånger dagligen under en period på 11 dagar. Om detta inte tolereras väl kan kolestyramin 4 g tre gånger dagligen i 11 dagar användas.
- alternativt kan 50 g aktivt kol ges peroralt var 12:e timme under en period på 11 dagar.

Även efter någon av dessa accelererade elimineringsprocedurer krävs emellertid verifiering genom 2 separata tester med minst 14 dagars mellanrum och en väntetid på en och en halv månad mellan den första förekomsten av en plasmakoncentration under 0,02 mg/l och befruktning.

Både kolestyramin och aktivt kol kan påverka absorptionen av östrogen och progestogen, så att en tillförlitlig effekt av orala preventivmedel inte kan garanteras under den accelererade elimineringsproceduren med kolestyramin eller aktivt kol. Användning av alternativa preventivmedel rekommenderas.

Amning

Djurstudier har uppvisat utsöndring av teriflunomid i mjölk. Teriflunomid är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Resultaten av djurstudier har inte visat någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Även om det inte finns några data från människor förväntas ingen effekt på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teriflunomide Vivanta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid fall av biverkningar som exempelvis yrsel, som har rapporterats med modersubstansen leflunomid, kan patientens koncentrations- och reaktionsförmåga vara nedsatt. I dessa fall bör patienterna avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest rapporterade biverkningarna hos de patienter som behandlades med teriflunomid (7 mg och 14 mg) var: huvudvärk (17,8 %, 15,7 %), diarré (13,1 %, 13,6 %), förhöjt ALAT (13 %, 15 %), illamående (8 %, 10,7 %) samt alopeci (9,8 %, 13,5 %). Huvudvärk, diarré, illamående och alopeci var i allmänhet milda till måttliga, övergående och ledde sällan till att behandlingen avbröts.

Teriflunomid är huvudmetaboliten av leflunomid. Säkerhetsprofilen för leflunomid hos patienter som lider av reumatoid artrit eller psoriasisartrit kan vara relevant vid förskrivning av teriflunomid till MS-patienter.

Lista över biverkningar i tabellform

Teriflunomid utvärderades hos sammanlagt 2267 patienter som exponerats för teriflunomid (1155 för teriflunomid 7 mg och 1112 för teriflunomid 14 mg) en gång dagligen med en medianduration på cirka 672 dagar i fyra placebokontrollerade studier (1045 och 1002 patienter för teriflunomid 7 mg respektive 14 mg) samt en aktiv jämförande studie (110 patienter i var och en av teriflunomidbehandlingsgrupperna) på vuxna patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

I tabellen nedan är biverkningar som rapporterats med Teriflunomide Vivanta i placebokontrollerade studier i vuxna patienter, för teriflunomid 7 mg eller 14 mg från kliniska studier i vuxna patienter listade. Frekvenserna definieras enligt följande system: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Influensa, Övre luftvägsinfektion, Urinvägsinfektion, Bronkit, Sinusit, Faryngit, Cystit, Viral gastroenterit, Herpesvirusinfektioner ^b , Tandinfektion, Laryngit, Tinea pedis	Allvarliga infektioner inklusive sepsis ^a			
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni ^b , Anemi	Mild trombocytopeni (blodplättar <100 g/l)			
Immunsystemet		Milda allergiska reaktioner	Överkänslighetsreaktioner (omedelbara eller fördröjda) inklusive anafylaxi och angioödem			
Psykiatriska tillstånd		Ångest				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesier, Ischias, Karpaltunnelsyndrom	Hyperestesi, Neuralgi, Perifer neuropati			
Hjärtat		Palpitationer				
Blodkärl		Hypertoni ^b				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom			Pulmonell hypertension
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående	Pankreatit ^{b,c} , Smärta i bukens övre del,	Stomatit, Kolit			

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Kräkningar, Tandvärk				
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^b	Förhöjt gamma-glutamyltransferas ^b (GGT) Förhöjt aspartataminotransferas ^b		Akut hepatit		Läkemedelsinducerad leverskada
Metabolism och nutrition			Dyslipidemi			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Hudutslag, Akne	Nagelsjukdomar Psoriasis (inklusive pustulär psoriasis) ^{a,b} Allvarliga hudreaktioner ^a			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta, Myalgi, Artralgi				
Njurar och urinvägar		Pollakiuri				
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta, Asteni ^a				
Undersökningar		Viktnedgång, Minskat antal neutrofiler ^b , Minskat antal vita blodkroppar ^b , Förhöjt kreatininfosfokinase i blodet				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Posttraumatisk smärta			

a: se nedanstående detaljerade beskrivning

b: se avsnitt 4.4

c: frekvensen är ”vanlig” hos barn baserat på en kontrollerad klinisk studie i barn, och frekvensen är ”mindre vanlig” hos vuxna

Beskrivning av utvalda biverkningar

Alopeci

Alopeci rapporterades som hårförtunning, minskad hårtäthet, håravfall, associerad eller inte associerad med förändrad hårtextur, hos 13,9 % av patienterna som behandlades med 14 mg teriflunomid jämfört med 5,1 % av patienterna som behandlades med placebo. De flesta fallen beskrevs som diffusa eller generaliserade över hårbotten (ingen fullständig hårförlust rapporterades) och inträffade för det mesta under de första 6 månadernas behandling och gick tillbaka hos 121 av 139 (87,1 %) patienter som behandlades med 14 mg teriflunomid. Avbrytande av behandlingen på grund av alopeci var 1,3 % i teriflunomidgruppen som fick 14 mg jämfört med 0,1 % i placebogruppen.

Leverpåverkan

Under de placebokontrollerade studierna i vuxna patienter upptäcktes följande:

Förhöjt ALAT (baserat på laboratoriedata) jämfört med utgångsläget - Säkerhetspopulation i placebokontrollerade 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 %)
ALT >3 ULN och TBILI >2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Lätt förhöjning av transaminas (ALAT under eller lika med 3-faldig ULN) sågs oftare i de teriflunomidbehandlade grupperna jämfört med placebo. Frekvensen av förhöjningar över 3-faldig ULN och högre var balanserad mellan behandlingsgrupperna. Dessa förhöjningar av transaminas inträffade oftast under de första 6 månaderna av behandlingen och var reversibla när behandlingen avslutats. Återhämtningstiden varierade mellan månader och år.

Effekter på blodtrycket

I de placebokontrollerade studierna i vuxna patienter fastställdes följande:

- systoliskt blodtryck var >140 mm Hg hos 19,9 % av patienterna som fick 14 mg teriflunomid/dag, jämfört med 15,5 % av de som fick placebo;
- systoliskt blodtryck var >160 mm Hg hos 3,8 % av patienterna som fick 14 mg teriflunomid/dag, jämfört med 2,0 % av de som fick placebo;
- diastoliskt blodtryck var >90 mm Hg hos 21,4 % av patienterna som fick 14 mg teriflunomid/dag, jämfört med 13,6 % av de som fick placebo.

Infektioner

I placebokontrollerade studier i vuxna patienter observerades ingen ökning av allvarliga infektioner med 14 mg teriflunomid (2,7 %) jämfört med placebo (2,2 %). Allvarliga opportunistiska infektioner inträffade hos 0,2 % i vardera gruppen.

Allvarliga infektioner inklusive sepsis, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter lansering.

Hematologiska effekter

En genomsnittlig minskning av antalet vita blodkroppar (<15 % från utgångsvärdena, huvudsakligen en minskning av neutrofiler och lymfocyter) observerades i placebokontrollerade studier med Teriflunomide

Vivanta i vuxna patienter, även om en större minskning sågs hos vissa patienter. Den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdena inträffade under de första 6 veckornas behandling och stabiliserades sedan över tid, men på lägre nivåer (mindre än en 15 %-ig minskning från utgångsvärdet). Effekten på antalet röda blodkroppar (<2 %) och trombocyter (<10 %) var mindre uttalad.

Perifer neuropati

I placebokontrollerade studier i vuxna patienter rapporterades perifer neuropati, inklusive både polyneuropati och mononeuropati (t.ex. karpaltunnelsyndrom) oftare hos patienter som fick teriflunomid än hos patienter som fick placebo. I de pivotala placebokontrollerade studierna var incidensen av perifer neuropati som bekräftades med nervledningsstudier 1,9 % (17 patienter av 898) för 14 mg teriflunomid, jämfört med 0,4 % (4 patienter av 898) för placebo. Behandlingen avbröts p.g.a. perifer neuropati hos 5 patienter som behandlades med teriflunomid 14 mg. Återhämtning efter utsättning av behandlingen rapporterades hos 4 av dessa patienter.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Det verkar inte föreligga någon ökad risk för malignitet med teriflunomid enligt erfarenheterna från kliniska prövningar. Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, är förhöjd vid användning av vissa andra medel som påverkar immunsystemet (klasseffekt).

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga fall av hudreaktioner har rapporterats med teriflunomid efter lansering (se avsnitt 4.4).

Asteni

I placebokontrollerade studier i vuxna patienter var frekvenserna för asteni 2,0 %, 1,6 % och 2,2 % i placebo, teriflunomid 7 mg respektive teriflunomid 14 mg-gruppen.

Psoriasis

I placebokontrollerade studier var frekvensen för psoriasis 0,3 %, 0,3 % respektive 0,4 % i grupperna med placebo, teriflunomid 7 mg och teriflunomid 14 mg.

Gastrointestinala störningar

Pankreatit har sällan rapporterats för vuxna vid användning av teriflunomid efter marknadsföring. Det inkluderar även fall av nekrotisk pankreatit och pankreatisk pseudocysta. Pankreaspåverkan kan uppstå när som helst under behandlingen med teriflunomid, vilket kan kräva sjukhusvård och/eller korrigerande behandling.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen hos barn (från 10 till 17 år) som fick teriflunomid dagligen var generellt liknande den hos vuxna patienter. I den pediatrika studien (166 patienter varav 109 i teriflunomidgruppen och 57 i placebogruppen) rapporterades dock fall av pankreatit hos 1,8 % (2 av 109) i teriflunomidgruppen, jämfört med ingen i placebogruppen i den dubbelblinda fasen. Ett av dessa fall krävde sjukhusvård och fick korrigerande behandling. Hos barn som behandlats med teriflunomid i den öppna delen av studien sågs 2 fall av pankreatit (varav den ena rapporterades som en allvarlig biverkan och den andra som icke-allvarlig och mild) och ett fall av allvarlig akut pankreatit (med pseudo-papillom) rapporterades. Två av dessa 3 patienter behövde sjukhusvård. Kliniska symtom hos dessa patienter innefattade magsmärtor, illamående och/eller kräkningar samt förhöjda nivåer av serumamylas och lipas. Alla patienter återhämtade sig efter avslutad behandling, accelererad elimineringsprocedur (se avsnitt 4.4) och korrigerande behandling.

Följande biverkningar rapporterades oftare hos barn än hos vuxna patienter:

- Alopeci rapporterades hos 22,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 12,3 % i placebogruppen.

- Infektioner rapporterades hos 66,1 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 45,6 % i placebogrupper. Nasofaryngit och övre luftvägsinfektion rapporterades oftare hos patienterna behandlade med teriflunomid.
- CPK-ökning rapporterades hos 5,5 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 0 % i placebogrupper. Majoriteten av fallen förknippades med dokumenterad fysisk träning.
- Parestesi rapporterades hos 11,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 1,8 % i placebogrupper.
- Magsmärtor rapporterades hos 11,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 1,8 % i placebogrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen erfarenhet av överdosering av teriflunomid eller förgiftning hos människor. Teriflunomid 70 mg dagligen administrerades i upp till 14 dagar till friska försökspersoner. Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för teriflunomid hos MS-patienter.

Åtgärder

Vid relevant överdos eller toxicitet rekommenderas kolestyramin eller aktivt kol för att skynda på elimineringen. Den rekommenderade elimineringsproceduren är 8 g kolestyramin tre gånger dagligen i 11 dagar. Om detta inte tolereras väl kan kolestyramin 4 g tre gånger dagligen i 11 dagar användas. Alternativt kan, om kolestyramin inte är tillgängligt, 50 g aktivt kol två gånger dagligen i 11 dagar också användas. Dessutom, om det krävs av tolerabilitetsskäl, behövs administreringen av kolestyramin eller aktivt kol inte ske på varandra följande dagar (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Selektiva immunsuppressiva medel, Dihydroorotatdehydrogenashämmare (DHODH), ATC-kod: L04AK02.

Verkningsmekanism

Teriflunomid är ett immunomodulerande medel med antiinflammatoriska egenskaper som selektivt och reversibelt hämmar det mitokondriella enzymet dihydroorotatdehydrogenas (DHODH), som funktionellt kopplas till andningskedjan. Som ett resultat av denna inhibering reducerar teriflunomid generellt proliferationen av snabbt delande celler och som är beroende av de novo-syntes av pyrimidin för att kunna expandera. Den exakta mekanismen genom vilken teriflunomid utövar sin terapeutiska effekt vid MS är inte helt klarlagd, men den medieras av ett minskat antal lymfocyter.

Farmakodynamisk effekt

Immunsystemet

Effekter på antalet immunceller i blodet: I de placebokontrollerade studierna ledde 14 mg teriflunomid en gång om dagen till en mild genomsnittlig minskning av antalet lymfocyter på mindre än $0,3 \times 10^9/l$, vilket inträffade under de 3 första behandlingsmånaderna, och nivåerna bibehölls till slutet av behandlingen.

Potential att förlänga QT-intervallet

I en placebokontrollerad grundlig QT-studie som utfördes på friska försökspersoner visade teriflunomid, vid genomsnittliga steady state-koncentrationer, inte någon potential för att förlänga QTcF-intervallet jämfört med placebo: den längsta tidsmatchade genomsnittliga skillnaden mellan teriflunomid och placebo var 3,45 ms, och den övre gränsen för 90 % CI (konfidensintervall) var 6,45 ms.

Effekter på renala tubulära funktioner

I de placebokontrollerade studierna observerades genomsnittliga minskningar av urinsyra i serum i intervallet 20 till 30 % hos patienter som behandlades med teriflunomid jämfört med placebo. Genomsnittlig minskning av serumfosfor var runt 10 % i teriflunomidgruppen jämfört med placebo. Dessa effekter anses vara relaterade till ökningen av renal tubulär utsöndring och inte till förändringar av de glomerulära funktionerna.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Teriflunomide Vivanta påvisades i två placebokontrollerade studier, TEMSO- och TOWER-studien, som utvärderade dagliga doser (en gång om dagen) med 7 mg och 14 mg teriflunomid till vuxna patienter med RMS.

Sammanlagt 1088 patienter med RMS randomiserades i TEMSO till att få 7 mg (n=366) eller 14 mg (n=359) teriflunomid eller placebo (n=363) under 108 veckor. Alla patienterna hade en definitiv MS-diagnos (baserat på McDonalds kriterier (2001)) med ett skovvist kliniskt förlopp, med eller utan progression, och hade upplevt minst ett skov under året före prövningen eller minst 2 skov under de närmaste 2 åren före prövningen. Vid studiens start hade patienterna $\leq 5,5$ poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS). Den genomsnittliga åldern i studiepopulationen var 37,9 år. Majoriteten av patienterna hade skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) (91,5 %), medan en subgrupp av patienterna hade sekundär progressiv multipel skleros (4,7 %) eller progressiv multipel skleros med skov (3,9 %). Genomsnittligt antal skov året innan studieinklusionen var 1,4 och gadoliniumladdande lesioner sågs hos 36,2 % av patienterna vid studiens start (baseline). Medianen för EDSS-poäng vid studiestart var 2,50; 249 patienter (22,9 %) hade EDSS-poäng $> 3,5$ vid studiens start. Genomsnittlig sjukdomsduration efter de första symtomen var 8,7 år. En majoritet av patienterna (73 %) hade inte erhållit sjukdomsmodifierande behandling de närmaste 2 åren före inträdet i studien. Resultaten av studien framgår av tabell 1.

Långsiktiga uppföljningsresultat från TEMSO långsiktig förlängningssäkerhetsstudie (övergripande medianbehandlingstid ca 5 år, maximal behandlingsvaraktighet ca 8,5 år) presenterade inga nya eller oväntade säkerhetsdata.

Sammanlagt 1169 patienter med RMS randomiserades i TOWER till att få 7 mg (n=408) eller 14 mg (n=372) teriflunomid eller placebo (n=389) under en variabel behandlingstid som avslutades 48 veckor efter att den sista patienten randomiserats. Alla patienterna hade en definitiv MS-diagnos (baserat på McDonalds kriterier (2005)) med ett skovvist kliniskt förlopp, med eller utan progression, och hade upplevt minst ett skov under året före prövningen eller minst 2 skov under de närmaste 2 åren före prövningen. Vid studiens start hade patienterna $\leq 5,5$ poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS). Den genomsnittliga åldern i studiepopulationen var 37,9 år. Majoriteten av patienterna hade skovvis förlöpande multipel skleros (97,5 %), medan en subgrupp av patienterna hade sekundär progressiv

multipel skleros (0,8 %) eller progressiv multipel skleros med skov (1,7 %). Genomsnittligt antal skov året innan studieinklusionen var 1,4. Data betr. förekomst av gadoliniumladdande lesioner vid studiestart saknas. Medianen EDSS-poäng vid studiestart var 2,50; 298 patienter (25,5 %) hade en EDSS-poäng >3,5 vid studiens start. Genomsnittlig sjukdomsduration sedan de första symtomen var 8,0 år. En majoritet av patienterna (67,2 %) hade inte erhållit sjukdomsmodifierande behandling de närmaste 2 åren före inträdet i studien. Resultaten av studien framgår av tabell 1.

Tabell 1 - Huvudsakliga resultat (för godkänd dos, ITT-population)

	TEMZO-studie		TOWER-studie	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Kliniskt resultat				
Årlig skovfrekvens	0,37	0,54	0,32	0,50
Riskdifferens (CI ₉₅ %)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Andel skovfria pat vecka 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Riskdifferens (CI ₉₅ %)	0,72, (0,58, 0,89)**		063, (0,50, 0,79)****	
3 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning vecka 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Riskdifferens (CI ₉₅ %)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning vecka 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Riskdifferens (CI ₉₅ %)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRT-endpoints			Ej uppmätt	
Förändring i BOD vecka 108(1)	0,72	2,21		
Förändring i förhållande till placebo	67 %***			
Genomsnittligt antal Gdförstärkta lesioner i vecka 108	0,38	1,18		
Förändring i förhållande till placebo (CI ₉₅ %)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Antal unika aktiva lesioner per scanning	0,75	2,46		
Förändring i förhållande till placebo (CI ₉₅ %)	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 jämfört med placebo

(1) BOD: burden of disease: total lesionsvolym (T2 och T1 hypointensiva lesioner) i ml

Effekten hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

En bestående behandlingseffekt på skov och tid till 3 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning observerades hos en subgrupp av patienter i TEMSO (n=127) med hög sjukdomsaktivitet. Beroende på studiens design definierades hög sjukdomsaktivitet som 2 eller flera skov

inom ett år och med en eller flera Gd-förstärkta lesioner vid MRT av hjärnan. Ingen liknande subgruppsanalys utfördes i TOWER, eftersom inga MRT data hade erhållits. Inga data finns tillgängliga för patienter som inte har svarat på en fullständig och adekvat behandling (vanligen minst ett års behandling) med beta interferon och som har haft minst 1 skov under behandlingen föregående år och minst 9 T2-hyperintensiva lesioner vid MRT av hjärnan eller minst 1 Gd-förstärkt lesion, eller för patienter som har haft en oförändrad eller ökad frekvens av skov föregående år jämfört med de två tidigare åren.

TOPIC var en dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade dagliga doser av 7 mg och 14 mg teriflunomid i upp till 108 veckor hos patienter med en första demyeliniseringsepisod (genomsnittlig ålder 32,1 år). Det primära effektmåttet var tid till en andra klinisk episod (skov). Sammanlagt 618 patienter randomiserades till att få 7 mg (n=205) eller 14 mg (n=216) teriflunomid eller placebo (n=197). Risken för ett andra kliniskt anfall under 2 år var 35,9 % i placebogruppen och 24,0 % i behandlingsgruppen som fick 14 mg teriflunomid (hazard ratio: 0,57, 95 % konfidensintervall: 0,38 till 0,87, p=0,0087). Resultaten från TOPIC-studien bekräftade effekten av teriflunomid vid RRMS (inklusive tidig RRMS med en första demyeliniseringsepisod och MRT-lesioner spridda i tid och rum).

Teriflunomids effektivitet jämfördes med effektiviteten av subkutan interferon beta-1a (med den rekommenderade dosen 44 µg tre gånger i veckan) hos 324 randomiserade patienter i en studie (TENERE) med en behandlingstid på minst 48 veckor (högst 114 veckor). Det primära effektmåttet var risken för misslyckande (bekräftat skov eller permanent utsättande av behandlingen, det som inträffade först). Antalet patienter med permanent utsättning av behandlingen i gruppen med 14 mg teriflunomid var 22 av 111 (19,8 %). Orsakerna var biverkningar (10,8 %), brist på effekt (3,6 %), andra orsaker (4,5 %) och missad uppföljning (0,9 %). Antal patienter med permanent utsättning av behandlingen i gruppen med subkutan interferon beta-1a var 30 av 104 (28,8 %). Orsakerna var biverkningar (21,2 %), brist på effekt (1,9 %), andra orsaker (4,8 %) och dålig följsamhet till protokollet (1 %). Teriflunomid 14 mg/dag var inte överlägset interferon beta-1a avseende det primära effektmåttet: den uppskattade procentandelen patienter med behandlingsmisslyckande vid 96 veckor var 41,1 % respektive 44,4 % (teriflunomid 14 mg respektive interferon beta-1a-gruppen, p=0,595) (Kaplan-Meier-metoden).

Pediatrik population

Barn och ungdomar (10 till 17 år)

EFC11759/TERIKIDS-studien var en internationell dubbelblind, placebokontrollerad studie med barn i åldrarna 10 till 17 år med skovvis förlöpande MS, som utvärderade behandling med teriflunomid en gång dagligen (justerad för att uppnå samma exponering som dosen 14 mg i vuxna) i upp till 96 veckor följt av en öppen förlängning av studien. Alla patienter hade haft minst 1 skov inom 1 år eller minst 2 skov inom 2 år före studien. Neurologiska utvärderingar gjordes inför studien och var 24:e vecka under studiens gång, samt vid ej schemalagda besök vid misstänkta återfall. Patienter med ett skov eller hög MRT-aktivitet på minst 5 nya eller förstörade T2-lesioner vid två efterföljande undersökningar fick övergå till den öppna delen av studien före vecka 96, för att säkerställa att patienter fick aktiv behandling. Det primära effektmåttet var tid till första kliniska återfall (skov) efter randomiseringen. Det som inträffade först av tid till första bekräftade skov eller hög MRT-aktivitet, var fördefinierat som ett känslighetstest eftersom kvalificering till den öppna delen innefattade både klinisk status och MRT-status.

Totalt randomiserades 166 patienter och med kvoten 2:1 till att få teriflunomid (n=109) eller placebo (n=57). Vid studiestarten hade patienterna EDSS-poäng $\leq 5,5$, genomsnittlig ålder var 14,6 år, medelvikten var 58,1 kg, den genomsnittliga sjukdomsdurationen sedan diagnosen ställdes var 1,4 år och medelvärde på T1 gadoliniumladdande lesioner per MRT var 3,9 vid studiestart. Samtliga patienter hade skovvis förlöpande MS med genomsnittliga EDSS-poäng på 1,5 vid studiestart. Medelbehandlingstiden var 362 dagar för placebogruppen och 488 dagar för teriflunomid-gruppen. Byte från dubbelblind till öppen behandling på grund av hög aktivitet på MRT var vanligare än förväntat, och vanligare och tidigare i placebogruppen än i teriflunomid-gruppen (26 % för placebo och 13 % för teriflunomid).

Teriflunomid minskade risken för skov med 34 % jämfört med placebo, utan statistisk signifikans (p=29) (tabell 2). I det fördefinierade känslighetstestet hade teriflunomid en statistiskt signifikant minskning av kombinerad risk för skov eller hög aktivitet på MRT med 43 % jämfört med placebo (p=0,04) (tabell 2).

Teriflunomid minskade signifikant antalet nya och förstörade T2-lesioner per mätning med 55 % (p=0,0006)

(post-hoc-analys även justerad för T2-nivå vid studiestart: 34 %, p=0,0446), och antal gadoliniumladdande T1-lesioner per mätning med 75 % (p<0,0001) (tabell 2).

Tabell 2 – Kliniska och MRT-resultat från EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT-population	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
Kliniska effektmått		
Tid till första bekräftade klinisk episod (skov), Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov vecka 96 <i>Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov vecka 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>
<i>Riskdifferens (95 % KI)</i>	0,66 (0,39, 1,11)^	
Tid till första bekräftade skov eller hög MRT-aktivitet, Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov eller hög MRT-aktivitet vecka 96 <i>Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov eller hög MRT-aktivitet vecka 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>
<i>Riskdifferens (95 % KI)</i>	0,57 (0,37, 0,87)*	
Huvudsakliga MRT-effektmått		
Justerat antal nya eller förstörade T2-lesioner, Estimat (95 % KI) <i>Estimat (95 % KI), post-hoc-analys även justerad för baslinje-T2-mått</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 risk (95 % KI) Relativ risk (95 % KI), <i>post-hoc-analys även justerad för baslinje-T2mått</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Justerat antal T1 gadoliniumladdande lesioner, Estimat (95 % KI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Relativ risk (95 % KI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0.05 jämfört med placebo, * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001 Sannolikhet baserades på Kaplan-Meier-skattning och vecka 96 slutet på studiebehandlingen.		

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller teriflunomid för barn från födseln upp till 10 år vid behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mediantiden för att nå maximala plasmakoncentrationer inträffar mellan 1 och 4 timmar efter dosen vid upprepad oral administrering av teriflunomid, med hög biotillgänglighet (cirka 100 %).

Föda har inte någon kliniskt relevant effekt på teriflunomids farmakokinetik.

Från de förutspådda genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna som beräknats från den populationsfarmakokinetiska (PopPK) analysen med hjälp av data från friska frivilliga försökspersoner och MS-patienter sker ett långsamt närmande till steady state-koncentration (dvs. cirka 100 dagar (3,5 månader) för att uppnå 95 % av steady state-koncentrationer) och den uppskattade AUC-ackumuleringskvoten är cirka 34-faldig.

Distribution

Teriflunomid binds i stor utsträckning till plasmaprotein (>99 %), troligen till albumin och distribueras i huvudsak i plasma. Distributionsvolym är 11 l efter en enda intravenös (IV) administrering. Detta är emellertid troligen en underskattning, eftersom omfattande organdistribution observerades hos råttor.

Metabolism

Teriflunomid metaboliseras i måttlig grad och är den enda komponent som detekterats i plasma. Det primära biotransformationssättet för teriflunomid är hydrolys, med oxidering som ett mindre betydelsefullt sätt. Sekundära vägar omfattar oxidering, N-acetylering och sulfatkonjugering.

Eliminering

Teriflunomid utsöndras i magtarmkanalen, i huvudsak genom gallan i form av oförändrad aktiv substans och mest sannolikt genom direkt utsöndring. Teriflunomid är ett substrat av uttransportören BCRP, som kan vara involverad i direkt utsöndring. Under 21 dagar utsöndras 60,1 % av administrerad dos via avföring (37,5 %) och urin (22,6 %). Efter den snabba elimineringsproceduren med kolestyramin återfanns ytterligare 23,1 % (mestadels i avföring). Baserat på individuell förutsägelse av farmakokinetiska parametrar med användning av PopPK-modellen för teriflunomid på friska frivilliga försökspersoner och MS-patienter var median- $t_{1/2z}$ efter upprepade doser på 14 mg cirka 19 dagar. Efter en enda intravenös administrering är kroppens totala clearance av teriflunomid 30,5 ml/timme.

Accelererad elimineringsprocedur: kolestyramin och aktivt kol

Elimineringen av teriflunomid från cirkulationen kan accelereras genom administrering av kolestyramin eller aktivt kol, förmodligen genom att avbryta återabsorptionsprocesserna på tarmnivå.

Teriflunomidkoncentrationerna, som mättes under en 11-dagars procedur för att accelerera teriflunomidelimineringen med antingen 8 g kolestyramin tre gånger dagligen, 4 g kolestyramin tre gånger dagligen eller 50 g aktivt kol två gånger dagligen efter avslutad teriflunomidbehandling, har visat att dessa regimer var effektiva och ledde till över 98 % minskning av plasmakoncentrationerna av teriflunomid, där kolestyramin var snabbare än kol. Efter utsättning av teriflunomid och administrering av 8 g kolestyramin tre gånger dagligen var plasmakoncentrationen av teriflunomid reducerad med 52 % i slutet av dag 1, 91 % i slutet av dag 3, 99,2 % i slutet av dag 7 och 99,9 % i slutet av dag 11. Valet mellan de tre elimineringsprocedurerna ska baseras på patientens tolerabilitet. Om kolestyramin 8 g tre gånger dagligen inte tolereras väl kan kolestyramin 4 g tre gånger om dagen användas. Alternativt kan aktivt kol användas (de 11 dagarna behöver inte vara i följd såvida det inte finns behov av att snabbt minska plasmakoncentrationen av teriflunomid).

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen ökar på ett dosproportionellt sätt efter peroral administrering av 7 till 14 mg teriflunomid.

Egenskaper för vissa patientgrupper

Kön och äldre

Flera olika källor till inre variabilitet identifierades på friska försökspersoner och MS-patienter baserat på PopPK-analys: ålder, kroppsvikt, kön, ras samt albumin- och bilirubinnivåer. Inte desto mindre är effekten av dessa faktorer begränsad ($\leq 31\%$).

Nedsatt leverfunktion

Lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen inverkan på teriflunomids farmakokinetik. Därför förväntas ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Teriflunomid är emellertid kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Allvarligt nedsatt njurfunktion hade ingen inverkan på teriflunomids farmakokinetik. Ingen dosjustering förväntas därför för patienter med lindrigt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter med kroppsvikt på >40 kg som behandlades med 14 mg en gång dagligen var steady state-nivåerna liknande dem som ses hos vuxna som behandlats med samma dosering.

Hos pediatrika patienter med kroppsvikt på ≤ 40 kg som behandlades med 7 mg en gång dagligen (baserat på begränsade kliniska data och simuleringar) var steady state-nivåerna liknande dem som ses hos vuxna som behandlats med 14 mg en gång dagligen.

Observerade steady state-dalvärden var mycket varierande mellan individer, vilket också observerats hos vuxna MS-patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad-dos-toxicitet

Upprepad oral administrering av teriflunomid till möss, råttor och hundar i upp till 3, 6 respektive 12 månader visade att de största toxicitetsmålen var benmärgen, lymforganen, munhålan/magtarmkanalen, reproduktionsorganen och bukspottkörteln. Tecken på oxidativ effekt på röda blodkroppar observerades också. Anemi, minskat antal blodplättar och effekter på immunsystemet, inklusive leukopeni, lymfopeni och sekundära infektioner var relaterade till effekterna på benmärgen och/eller lymforganen. Den största delen av effekterna återspeglar substansens grundläggande verkningsmekanism (hämning av celldelningen). Djur är mer känsliga för teriflunomids farmakologi, och därmed toxicitet, än människor. Som ett resultat av detta visade sig toxiska effekter hos djur vid exponeringar som var likvärdiga med eller under de terapeutiska nivåerna för människor.

Genotoxisk och karcinogen potential

Teriflunomid var inte mutagen *in vitro* eller klastogen *in vivo*. Klastogenicitet som observerades *in vitro* ansågs vara en indirekt effekt relaterad till obalans i den nukleotida poolen, som berodde på farmakologin av DHODH-hämningen. Den mindre metaboliten TFMA (4-trifluormetylanilin) orsakade mutagenicitet och klastogenicitet *in vitro*, men inte *in vivo*.

Inga tecken på karcinogenicitet observerades hos råttor och möss.

Reproduktionstoxicitet

Fertiliteten var opåverkad hos råttor trots teriflunomids negativa effekter på de manliga reproduktionsorganen, inklusive minskat antal spermier. Det förekom inga yttre missbildningar på avkomman till hanrättor som fått teriflunomid innan de parade sig med obehandlade honrättor.

Teriflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och kaniner vid doser inom behandlingsområdet för människor. Negativa effekter på avkomman sågs också när teriflunomid administrerades till dräktiga råttor under dräktighet och digivningstid. Risken för av mannen medierad toxicitet för embryot/fostret genom teriflunomidbehandling anses vara liten. Den uppskattade plasmaexponeringen hos kvinnan via sädesvätskan från en behandlad patient förväntas vara 100 gånger lägre än plasmaexponeringen efter 14 mg teriflunomid peroralt.

Juvenil toxicitet

Juvenila råttor som fått oralt teriflunomid i 7 veckor från späd ålder till könsmognad påvisade inga biverkningar avseende tillväxt, fysisk eller neurologisk utveckling, inlärnings- eller minnesförmåga, rörelseförmåga, sexuell utveckling eller fertilitet. Biverkningar som uppträdde var anemi, minskning av lymfatiskt reaktivitet, dosberoende försvagat T-cellsberoende antikroppssvar och kraftigt minskade IgM- och IgG-koncentrationer vilket generellt sammanföll med observerad upprepad dos-toxicitet i studier i vuxna råttor. Ökningen av B-celler som observerades hos juvenila råttor sågs dock inte hos vuxna råttor. Betydelsen av denna skillnad är inte känd, men reaktionerna var fullständigt reversibla precis som för många andra observationer. På grund av djurens stora känslighet för teriflunomid, exponerades de juvenila råttorna för lägre nivåer än vad barn och ungdomar gjorde vid maximal rekommenderad human dos (MRHD).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
majsstärkelse
natriumstärkelseglykolat (typ A)
hydroxypropylcellulosa
magnesiumstearat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettdragering

hypromellos
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)
makrogol 6000
indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC-Alu kalenderblister i kartonger innehållande 14, 28, 84 och 98 filmdragerade tabletter.

OPA/Alu/PVC-Alu endosblister i kartonger innehållande 10 x 1 och 28 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-03-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-24