

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14 mg teriflunomid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 72 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Blekblå til pastellblå, femkantede, filmdrasjerte tablett med preging på den ene siden ('14') og inngravert firmalogo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

AUBAGIO er indisert for behandling av voksne pasienter 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

Anbefalt dose av AUBAGIO er 14 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

AUBAGIO 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 dialysekrevene.

Pasienter med alvorlig nedsatt, dialysekrevene 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

Sikkerhet og effekt av AUBAGIO hos barn i alderen 10 til 18 år ikke har ennå blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke AUBAGIO hos barn i alderen 0 til 10 år ved indikasjonen multipel sklerose. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene er til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. AUBAGIO 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. 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, dialysekrevene 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 (ALAT/SGOT)
- Total blodtelling inkludert differensialtelling av hvite blodceller og blodplater.

I løpet av behandlingen

I løpet av behandlingen med teriflunomid bør følgende kontrolleres:

- Blodtrykk
- Alaninaminotransferase (ALAT/SGOT)
- Total blodtelling bør utføres i henhold til 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 leverenzymmer har blitt observert hos pasienter som får teriflunomid (se pkt. 4.8). Disse økningene inntraff som regel i de første 6 månedene av behandlingen.

Leverenzymmer bør evalueres før start av behandling med teriflunomid, annenhver uke i de seks første månedene av behandlingen og deretter hver 8. uke eller som indisert ved kliniske tegn og symptomer, som kvalme og oppkast uten kjent årsak, magesmerter, utmattelse, anoreksi eller gulsott og/eller mørk urin. Ved ALAT (SGOT)-økning mellom 2-3 ganger øvre normalgrense (ULN) må kontroll gjennomføres ukentlig. Behandling med teriflunomid bør avsluttes hvis det er mistanke om leverskade; vurder avslutning av teriflunomidbehandlingen hvis forhøyede leverenzymmer (mer enn 3 ganger ULN) bekreftes. Pasienter med allerede eksisterende leversykdom kan ha økt risiko for å utvikle forhøyede leverenzymmer når de tar teriflunomid, og bør overvåkes nøye mht. tegn på leversykdom.

Legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar betydelige mengder alkohol.

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

Pasienter som får AUBAGIO, bør oppfordres til å rapportere symptomer på infeksjon til lege. Pasienter med aktive akutte eller kroniske infeksjoner bør ikke starte behandling med AUBAGIO før infeksjonen(e) er borte.

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

Respiratoriske reaksjoner

Interstitiell lungesykdom (ILD) er rapportert etter markedsføring av teriflunomid. ILD og forverring av ILD er rapportert under behandling med leflunomid, som er modersubstansen til teriflunomid. Risikoen er økt hos pasienter som tidligere har hatt ILD under leflunomidbehandling.

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 baselinivåer 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 behandlingen med AUBAGIO, og total blodcelletelling bør vurderes i løpet av behandlingen med AUBAGIO, 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 AUBAGIO og eventuell samtidig myelosuppressiv behandling seponeres, og en akselerert eliminasjonsprosedyre for teriflunomid bør vurderes.

Hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring (inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).

Hos pasienter behandlet med modersubstansen leflunomid har svært sjeldne tilfeller av legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) også blitt rapportert.

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

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som får AUBAGIO (se pkt. 4.8). De fleste pasientene ble bedre etter seponering av AUBAGIO. 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 AUBAGIO utvikler en bekreftet perifer nevropati, bør seponering av behandlingen med AUBAGIO og gjennomføring av prosedyren for akselerert eliminasjon vurderes.

Vaksinasjon

I en klinisk studie ga pasienter under teriflunomidbehandling tilfredsstillende immunrespons på en sesonginfluensasvaksine, samsvarende med bevaring av responsen på en boostervaksine. Etter vaksinasjon oppnådde pasienter antistofftitere som samsvarte med serobeskyttelse. Ingen kliniske data er tilgjengelig for effekt og sikkerhet ved vaksinasjon når det gjelder primær immunrespons på neopatogener. 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 multippel sklerose har ikke blitt fastslått.

Bytte til eller fra AUBAGIO

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 AUBAGIO startes umiddelbart. Derfor er forsiktighet påkrevd når pasienter bytter fra natalizumab til AUBAGIO.

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 AUBAGIO 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 $t_{1/2z}$ ca. 19 dager etter gjentatte doser på 14 mg. Hvis man bestemmer seg for å stoppe behandlingen med AUBAGIO, 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 AUBAGIO. Dette kan føre til en additiv påvirkning på immunsystemet, og forsiktighet er derfor påkrevd.

Laktose

Siden AUBAGIO-tabletter inneholder laktose, bør ikke pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, ta dette legemidlet.

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 brystkrefresistensprotein [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 produktene.

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 reproduksjonstoksisitet (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.

Pasienten bør informeres om at hun ved forsinkelse av menstruasjon, eller ved enhver annen grunn til å mistenke graviditet, må 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 eliminering som beskrevet nedenfor.

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

Hvis en akselerert elimineringprosedyre 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 brystmelk. Kvinner som ammer, må derfor ikke bruke teriflunomid.

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

AUBAGIO 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 bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Totalt 2267 pasienter ble 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 pasienter med relapserende former av MS (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

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.

Den placebokontrollerte sammenslåtte analysen var basert på 2047 pasienter med relapserende multipel sklerose som ble behandlet med teriflunomid én gang daglig. I denne sikkerhetspopulasjonen var de vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med teriflunomid: hodepine, diaré, økt ALAT, kvalme og alopeci. Generelt var hodepine, diaré, kvalme og alopeci mild til moderat og forbigående og førte sjelden til avbrytelse av behandlingen.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert for AUBAGIO i placebokontrollerte studier, rapportert for 7 mg eller 14 mg teriflunomid ≥ 1 % hyppigere enn placebo, er vist nedenfor. 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 (se pkt. 4.4)		Influenza. Øvre luftveis- infeksjon. Urinveis- infeksjon. Bronkitt. Sinusitt. Faryngitt. Cystitt. Viral gastroenteritt. Oral herpes. Tanninfeksjon. Laryngitt. Fotsopp (tinea pedis).				Alvorlige infeksjoner inkludert sepsis ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni (se pkt. 4.4). Anemi.	Mild trombo- cytopeni (antall blodplater < 100 g/l)			
Forstyrrelser i immunsystemet		Milde allergiske reaksjoner				Hyper- sensitivitets- reaksjoner (akutte eller forsinkede) inkludert anafylaksi og angioødem
Psykiatriske lidelser		Uro				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi. Isjias. Karpaltunnel- syndrom.	Hyperestesi. Nevralgi. Perifer nevropati.			
Hjertesykdommer		Hjertebank				
Karsykdommer		Hypertensjon (se pkt. 4.4)				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum						Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Diaré. Kvalme.	Smerter i øvre abdomen. Oppkast. Tannverk.				Pankreatitt. Stomatitt.
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alanin- aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4)	Økt gamma- glutamyltransfera- se (GGT) (se pkt. 4.4), Økt aspartat- aminotransferase (se pkt. 4.4)				Akutt hepatitt

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Utslett. Akne.				Alvorlige hudreaksjoner ^a Neglelidelser
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 administrasjonsstedet		Smerter				Asteni
Undersøkelser		Vekttap. Redusert antall nøytrofilceller (se pkt. 4.4). Redusert antall hvite blodceller (se pkt. 4.4). Økt kreatinfosfo-kinase i blodet.				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Post-traumatisk smerte			

a: se detaljert beskrivelse nedenfor.

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 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 %)

Svake 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 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 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 med AUBAGIO, 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 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).

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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

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: Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA31.

Virkningsmekanisme

Teriflunomid er et immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaper som selektivt og reversibelt hemmer det mitokondriske enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHO-DH), som er nødvendig for de novo syntese av pyrimidin. Dette resulterer i at teriflunomid reduserer proliferasjon av celler i celledeling som trenger 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 AUBAGIO ble vist i to placebokontrollerte studier, TEMSO og TOWER, som evaluerte doser på 7 mg og 14 mg teriflunomid én gang daglig hos 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 relapsende 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 relapsende-remitterende multipel sklerose (91,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (4,7 %) eller progressiv relapsende multipel 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.

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 angrep 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) ≤ 5,5. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 37,9 år. De fleste pasientene hadde relapserende-remitterende multipel sklerose (97,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (0,8 %) eller progressiv relapserende multipel 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 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
n				
Klinisk utfall				
Annualisert relapsrate	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Risikoforskjell (KI_{95%})</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Angrepfri 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 %
<i>Hazard ratio (KI_{95%})</i>	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 %
<i>Hazard ratio (KI_{95%})</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI endepunkter				
Endring i BOD uke ₁₀₈ ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Relativ endring i forhold til placebo</i>	67 %***			
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkede lesjoner i uke 108	0,38	1,18	Ikke målt	
<i>Relativ endring i forhold til placebo (KI_{95%})</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Antall unike aktive lesjoner/scan	0,75	2,46		
<i>Relativ endring i forhold til placebo (KI_{95%})</i>	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 angrepkrate 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 angrep eller permanent seponering av behandlingen, uansett hva som kom først) var det primære 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 = 0,5953).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AUBAGIO hos barn i alderen 0 til 10 år ved multippel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AUBAGIO i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved multippel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende 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 legemiddel og høyst sannsynlig ved direkte sekresjon. Teriflunomid er et substrat for tømmingstransportøren 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 IV-administrasjon er total kropps Clearance 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, eldre, pediatriske pasienter

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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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.

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.

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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat

maisstivelse

mikrokrystallinsk cellulose

natriumstivelseglykolat (type A)

hydroksypropylcellulose

magnesiumstearat

Tablettdrasjering

hypromellose

titandioksid (E171)

talkum

makrogol 8000

indigokarmin aluminiumsfarge (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium-blisterer satt inn i mapper med blisterbrett (14 og 28 filmdrasjerte tabletter) og pakket i esker som inneholder 14, 28, 84 (3 mapper med blisterbrett à 28) og 98 (7 mapper med blisterbrett à 14) filmdrasjerte tabletter.

Hver mappe med blisterbrett er plassert i en beskyttende hylse.

Perforerte endoseblisterer (aluminium-aluminium) i esker med 10 x 1 filmdrasjerte 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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/838/001
EU/1/13/838/002
EU/1/13/838/003
EU/1/13/838/004
EU/1/13/838/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) bli enig med det enkelte lands myndighet om et opplæringsprogram.

MAH skal sikre, etter diskusjon og enighet med myndigheter i hvert medlemsland der Aubagio markedsføres, ved lansering og etter lansering, at alt helsepersonell som forventes å forskrive Aubagio får tilgang til følgende materiell:

- Preparatomtale (SPC)
- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Opplæringskort for pasienter

Opplæringsmaterialet for helsepersonell vil inkludere følgende nøkkelementer:

1. Helsepersonell bør diskutere de spesifikke sikkerhetsaspektene ved Aubagio beskrevet nedenfor med pasientene, inkludert kontroller og forsiktighetsregler som er nødvendig for sikker bruk:

- Risiko for hepatisk påvirkning
 - Leverfunksjonsprøver er nødvendig før oppstart av behandling og regelmessig under behandling.
 - Pasientene må informeres om tegn og symptomer på leversykdom, og viktigheten av å rapportere disse til helsepersonell dersom de inntreffer.
- Potensiell risiko for teratogenese
 - Graviditetstest må tas før oppstart av behandling.
 - Kvinner som kan bli gravide, må få informasjon om nødvendigheten av å bruke sikker prevensjon før oppstart av behandling og under behandling med teriflunomid.
 - Legen må informeres straks dersom kvinnen slutter å bruke prevensjon, eller før hun endrer prevensjonsmetode.
 - Dersom kvinnelige pasienter blir gravide til tross for at de har brukt prevensjon, bør de slutte med teriflunomid og kontakte legen straks. Legen bør:
 - vurdere og diskutere akselerert eliminasjonsprosedyre med pasienten
 - oppfordre pasienten til å la seg registrere i et graviditetsregister (i land der graviditetsregistre er operative).
- Risiko for hypertensjon
 - Sjekk om pasienten har hypertensjon i sykdomshistorien og om evt. hypertensjon er tilfredsstillende kontrollert under behandlingen.
 - Nødvendigheten av blodtrykkskontroll før oppstart av behandling og regelmessig under behandling.
- Risiko for hematologisk påvirkning
 - Nødvendigheten av total blodtelling før oppstart av behandling og regelmessig under behandling, basert på tegn og symptomer.
- Risiko for infeksjoner/alvorlige infeksjoner
 - Diskutere nødvendigheten av å kontakte lege dersom tegn/symptomer på infeksjon oppstår, eller dersom pasienten tar andre legemidler som påvirker immunsystemet.

2. Påminnelse om å dele ut pasientkortet, inkludert legens kontaktdetaljer, og å dele ut erstatningskort hvis nødvendig.

3. Oppfordre pasientene til å kontakte MS-lege og/eller fastlege dersom de opplever noen av tegnene eller symptomene i pasientkortet.

4. Informasjon om frivillig periodisk påminnelsestjeneste til pasienter om nødvendigheten av fortsatt bruk av effektiv prevensjon i løpet av behandlingen.

Opplæringskortet til pasienter vil inneholde følgende nøkkelementer:

1. En påminnelse til pasienten og til alt helsepersonell som er involvert i behandlingen om at pasienten behandles med teriflunomid, et legemiddel som:

- Nødvendigjør samtidig bruk av sikker prevensjon hos kvinner som kan bli gravide.
- Nødvendigjør graviditetstest før oppstart av behandling.
- Påvirker leverfunksjon.
- Påvirker blodtelling og immunsystemet.

2. Informasjon for opplæring av pasienten:

- Om å være spesielt oppmerksom på spesifikke tegn og symptomer som kan tyde på leversykdom eller infeksjon, og å ta kontakt med lege straks dersom noen av disse inntreffer.
- Om nødvendigheten av kontroller/tester før og i løpet av behandlingen med teriflunomid.
- Om å informere legen sin dersom de ammer.
- For kvinner som kan bli gravide:
 - Understreke behovet for sikker prevensjon under behandling med teriflunomid.
 - Å stoppe behandlingen med teriflunomid og ta kontakt med lege straks dersom de tror de kan være gravide.

- Påminnelse om å vise pasientkortet til leger/helsepersonell som er involvert i deres medisinske behandling (spesielt i tilfelle medisinsk akuttbehandling og/eller dersom nye leger/ helsepersonell blir involvert).
 - Om å skrive ned første behandlingsdato og forskriverens kontaktinformasjon.
3. Oppfordring om å lese pakningsvedlegget nøye.
4. Ved graviditet:
- Påminnelse til pasienter og helsepersonell om prosedyren for akselerert eliminasjon
 - Påminnelse til pasienter og helsepersonell om graviditetsregistre (i land der graviditetsregistre er operative).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tabletter
teriflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 14 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
84 (3 mapper med blisterbrett à 28) filmdrasjerte tabletter
98 (7 mapper med blisterbrett à 14) filmdrasjerte tabletter
10x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/838/001 14 tabletter
EU/1/13/838/002 28 tabletter
EU/1/13/838/003 84 tabletter
EU/1/13/838/004 98 tabletter
EU/1/13/838/005 10x1 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

AUBAGIO

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MELLOMLIGGENDE EMBALLASJE
BESKYTTENDE HYLSE UTENPÅ MAPPE MED BLISTERBRETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tabletter
teriflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 14 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE
LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MELLOMLIGGENDE EMBALLASJE

MAPPE MED BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tabletter
teriflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 14 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ukedager

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

Uke 1 (mappe med blisterbrett à 14 og 28)
Uke 2 (mappe med blisterbrett à 14 og 28)
Uke 3 (mappe med blisterbrett à 28)
Uke 4 (mappe med blisterbrett à 28)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER
(BLISTER)**

ENDOSEBLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg tabletter
teriflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER
(BLISTER)**

BLISTER TIL MAPPE MED BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tabletter teriflunomid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AUBAGIO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AUBAGIO
3. Hvordan du bruker AUBAGIO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AUBAGIO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AUBAGIO er og hva det brukes mot

Hva Aubagio er

AUBAGIO inneholder virkestoffet teriflunomid.

Hva Aubagio brukes mot

AUBAGIO brukes hos voksne til å behandle attackvis multippel sklerose (MS).

Hva multippel sklerose er

MS er en langvarig sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS). CNS består av hjernen og ryggmargen. Ved multippel sklerose ødelegger en betennelse det beskyttende laget (kalt myelin) rundt nervene i CNS. Denne ødeleggelsen av myelin kalles demyelinisering. Dette hindrer nervene fra å fungere ordentlig.

Personer med attackvis multippel sklerose vil ha gjentatte angrep (forverring) med fysiske symptomer som skyldes at nervene ikke fungerer ordentlig. Disse symptomene varierer fra pasient til pasient, men omfatter vanligvis:

- vansker med å gå
- problemer med synet
- problemer med balansen

Symptomer kan forsvinne helt når angrepet er over, men med tiden kan noen problemer bestå mellom angrepene. Dette kan forårsake fysisk funksjonsnedsettelse som kan påvirke dine daglige aktiviteter.

Hvordan Aubagio virker

Aubagio hjelper til med å beskytte sentralnervesystemet mot angrep fra immunsystemet ved å begrense økningen av noen hvite blodceller (lymfocytter). Dette begrenser betennelsen som fører til nerveskade ved MS.

2. Hva du må vite før du bruker AUBAGIO

Bruk ikke AUBAGIO:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du har alvorlige leverproblemer,
- dersom du er **gravid**, tror at du kan være gravid eller ammer,
- dersom du har en alvorlig lidelse som påvirker immunsystemet ditt (f. eks. AIDS),
- dersom du har alvorlige problemer med benmargen, eller hvis du har et lavt antall av røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater,
- dersom du lider av en alvorlig infeksjon,
- dersom du har alvorlige nyreproblemer som krever dialyse,
- dersom du har veldig lave nivåer av proteiner i blodet ditt (hypoproteinemi).

Hvis du er usikker, rådfør deg med lege eller apotek før du bruker AUBAGIO.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker AUBAGIO dersom:

- du har problemer med leveren; legen din vil ta blodprøver før og under behandling for å sjekke hvor godt leveren fungerer. Hvis resultatet av prøvene viser et problem med leveren din, kan legen stoppe behandlingen med AUBAGIO. Se avsnitt 4.
- du har høyt blodtrykk (hypertensjon), uansett om det er kontrollert med legemidler eller ikke. AUBAGIO kan forårsake økt blodtrykk. Legen vil kontrollere blodtrykket ditt regelmessig under behandlingen. Se avsnitt 4.
- du skal ta en vaksine.
- du har en infeksjon. Før du tar AUBAGIO, vil legen kontrollere at det er mange nok hvite blodceller og blodplater i blodet ditt. Siden AUBAGIO reduserer antall hvite blodceller i blodet, vil dette påvirke evnen din til å bekjempe infeksjonen. Legen kan ta blodprøver for å kontrollere de hvite blodcellene dine hvis du tror at du har en infeksjon. Se avsnitt 4.

AUBAGIO kan av og til forårsake noen problemer med lungene, eller med nerver i armer eller ben. Du finner mer informasjon om dette i avsnitt 4.

Hvis noen av punktene ovenfor gjelder deg (eller du ikke er sikker), må du rådføre deg med lege eller apotek før du tar AUBAGIO.

Barn og ungdom

AUBAGIO bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år. Dette skyldes at virkningen av legemidlet i denne aldersgruppen ikke er kjent.

Andre legemidler og AUBAGIO

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Spesielt bør du informere lege eller apotek hvis du bruker noe av det følgende:

- leflunomid, metotreksat og andre legemidler som påvirker immunsystemet (kalles ofte immunsuppressive midler eller immunmodulatorer)
- rifampicin (et legemiddel brukt i behandling av tuberkulose og andre infeksjoner)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin mot epilepsi
- johannesurt (et naturlegemiddel mot depresjon)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mot diabetes
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaxel eller topotekan mot kreft
- duloksetin mot depresjon, urininkontinens eller nyresykdom hos diabetikere
- alosetron for behandling av alvorlig diaré
- teofyllin mot astma
- tizanidin, et muskelavslappende middel
- warfarin, et antikoagulasjonsmiddel som brukes til å gjøre blodet tynnere (dvs. mer lettflytende) for å unngå blodpropp
- orale prevensjonsmidler (inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloksacin mot infeksjoner
- indometacin, ketoprofen mot smerte eller betennelse

- furosemid mot hjertesykdom
- cimetidin for å redusere magesyre
- zidovudin mot HIV-infeksjon
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- sulfasalazin mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt
- kolestyramin mot høyt kolesterol, eller mot kløe ved leversykdom
- aktivt kull for redusert opptak av legemidler eller andre stoffer

Graviditet og amming

Ikke ta AUBAGIO hvis du er, eller tror du kan være, **gravid**. Hvis du er gravid, eller blir gravid mens du tar AUBAGIO, er det økt risiko for å få et barn med medfødt misdannelse. Kvinner som kan bli gravide, må ikke ta AUBAGIO uten å bruke sikker prevensjon.

Fortell det til legen din hvis du planlegger å bli gravid etter å ha stoppet behandlingen med AUBAGIO, da du må være sikker på at det meste av AUBAGIO har forlatt kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta opptil to år ved naturlig utskillelse. Denne tiden kan reduseres til noen få uker ved at du tar visse legemidler som gjør at AUBAGIO fjernes raskere fra kroppen.

Uansett bør det bekreftes med en blodprøve at AUBAGIO har blitt fjernet fra kroppen i tilstrekkelig grad, og du trenger bekreftelse fra behandlende lege på at nivået av AUBAGIO i blodet er lavt nok til at du kan bli gravid.

For mer informasjon om laboratorietester, ta kontakt med legen.

Hvis du har mistanke om at du er gravid mens du tar AUBAGIO, eller i de neste to år etter at du har sluttet med behandlingen, må du kontakte legen **umiddelbart** for en graviditetstest. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan det hende at legen foreslår behandling med visse legemidler for å fjerne AUBAGIO raskt og i tilstrekkelig grad fra kroppen, da dette kan redusere risikoen for barnet.

Prevensjon

Du må bruke sikker prevensjon under og etter behandling med AUBAGIO.

Teriflunomid blir værende i blodet i lang tid etter at du har sluttet å ta det. Forsett å bruke sikker prevensjon etter at du slutter med behandlingen.

- Gjør dette til nivået av AUBAGIO i blodet er lavt nok – legen vil sjekke dette.
- Snakk med legen om hvilken prevensjonsmetode som er best for deg, og om du eventuelt har behov for å bytte prevensjon.

Ikke ta AUBAGIO når du ammer, siden teriflunomid går over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

AUBAGIO kan gjøre deg svimmel, noe som kan påvirke din evne til å konsentrere deg og reagere. Hvis dette gjelder deg, bør du ikke kjøre eller bruke maskiner.

AUBAGIO inneholder laktose

AUBAGIO inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker AUBAGIO

En lege som har erfaring med behandling av multipel sklerose vil ha tilsyn med behandlingen med AUBAGIO.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en filmdrasjert tablett (14 mg) daglig.

Administrasjonsmåte

AUBAGIO er til oral bruk (tas gjennom munnen). AUBAGIO tas hver dag som en enkeltdose når som helst på dagen.

Du bør svelge tablettene hel med litt vann.

AUBAGIO kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av AUBAGIO

Hvis du har tatt for mye av AUBAGIO, må du kontakte lege umiddelbart. Du kan oppleve bivirkninger som de som er beskrevet i avsnitt 4 under.

Dersom du har glemt å ta AUBAGIO

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta neste dose som planlagt.

Dersom du avbryter behandling med AUBAGIO

Ikke avbryt behandlingen eller endre dosen av AUBAGIO uten å rådføre deg med lege først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Kontakt legen umiddelbart hvis du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- allergiske reaksjoner som kan inkludere symptomer på utslett, elveblest, hevelse av lepper, tunge eller ansikt, eller plutselige pusteproblemer
- alvorlige hudreaksjoner som kan inkludere symptomer på hudutslett, blemmer eller sår i munnen
- alvorlige infeksjoner eller sepsis (en potensiell livstruende infeksjon) som kan inkludere symptomer på høy feber, risting, frysninger, redusert urinstrøm eller forvirring
- alvorlig leversykdom som kan inkludere symptomer på gulhet i huden eller i det hvite i øynene, mørkere urin enn normalt, kvalme og oppkast uten kjent årsak eller magesmerter
- betennelse i lungene som kan inkludere symptomer på kortpustethet eller vedvarende hoste
- betennelse i bukspyttkjertelen som kan inkludere symptomer på alvorlige smerter i øvre mageregion som også kan kjennes i ryggen, kvalme eller oppkast
-

Andre bivirkninger inkluderer

Svært vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Diaré, kvalme
- Økt ALAT (økt nivå av visse leverenzymer i blodet) vist ved prøver
- Håravfall

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

- Influensa, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bronkitt, bihulebetennelse, sår hals og ubehag ved svelging, blærekatarr, viral gastroenteritt, oral herpes, tanninfeksjon, strupekatarr, fotsopp
- Laboratorieverdier: redusert antall røde blodceller (anemi), endrede prøveresultater for lever og hvite blodceller (se avsnitt 2) og økning av et muskelenzym (kreatinfosfokinase) har blitt sett
- Milde allergiske reaksjoner
- Følelse av uro
- Prikking, følelse av svakhet, nummenhet, prikking eller smerter i korsryggen eller bena (isjas), følelse av nummenhet, brenning, prikking eller smerter i hender og fingre (karpaltunnelsyndrom)
- Hjertebank
- Økt blodtrykk

- Oppkast, tannverk, magesmerter
- Utslett, akne
- Smerter i sener, ledd, bein, muskelsmerter (muskel-skjelettsmerter)
- Behov for å urinere oftere enn normalt
- Kraftig menstruasjon
- Smerter
- Vekttap

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- Økt følsomhet, særlig i huden, stikkende eller bankende smerte langs én eller flere nerver, problemer med nervene i armer eller ben (perifer nevropati)

Ikke kjent (kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data)

- Neglelidelser
- Mangel på energi eller svakhet (asteni)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AUBAGIO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, den beskyttende hylsen og mappen med blisterbrett etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AUBAGIO

- Virkestoff er teriflunomid. Hver tablett inneholder 14 mg teriflunomid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A), hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), talkum, makrogol 8000, indigokarmin aluminiumsfarge (E132).

Hvordan AUBAGIO ser ut og innholdet i pakningen

AUBAGIO 14 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er blekblå til pastellblå, femkantede, filmdrasjerte tabletter med preging på den ene siden ('14') og inngravert firmalogo på den andre siden.

AUBAGIO leveres i pappesker som inneholder:

- 14, 28, 84 og 98 tabletter i pakninger med mapper med blisterbrett med integrerte aluminiumblister
- 10x1 tabletter i perforerte endoseblister av aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankrike

Tilvirker:

Sanofi Winthrop Industrie
56, route de Choisy au Bac
60205 Compiègne
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tel/Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Genzyme GmbH
Tel: +0800-0436996
Tel. aus dem Ausland: +49 6102 3674 0

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00
sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Genzyme S.A.S.
Information médicale: tél: +33(0) 800 100 499

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 42 20 100

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvia

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +37167 33 24 51

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0) 8 634 5000

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for teriflunomide har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Kumulativt ble det samlet totalt 39 unike saksrapporter om potensiell interstitial lungesykdom (ILD), hvorav 3 tilfeller med mulig årsakssammenheng med teriflunomid. Da ILD kan være en alvorlig bivirkning, potensielt dødelig, bør den inkluderes i SPC pkt. 4.4 som rapportert etter markedsføring, og ikke kun rapportert som modersubstansen leflunomid. På grunn av legemidlets lange halveringstid bør det også inkluderes en anbefaling for oppstart av en akselerert elimineringsprosedyre i tilfelle pulmonale symptomer. ILD bør også flyttes fra "svært sjeldne" til "ikke kjent" uten referanse til leflunomid i tabellen i pkt. 4.8.

121 hendelser med leversykdom (26 % av totalen) ble vurdert å ha en sammenheng med teriflunomid etter markedsføring. En økning av ALAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i kombinasjon med en økning av total bilirubin ($> 2 \times \text{ULN}$) indikerer legemiddelindusert leverskade som viser at teriflunomid ikke bare er assosiert med ikke-alvorlige forhøyninger av leverenzymer, men også med alvorlig leverbivirkninger, som "akutt hepatitt", som skal inkluderes i SPC pkt. 4.8 med frekvensen ikke kjent. I tillegg skal bivirkningene "Økt alaninaminotransferase (ALAT)", "Økt gamma-glutamyltransferase (GGT)" og "Økt aspartataminotransferase" flyttes fra organklassesystem terminologien "Undersøkelser" til "Sykdommer i lever og galleveier".

Basert på det svært høye antallet tilfeller av asteni rapportert etter markedsføring (kumulativt 5873 tilfeller), og tatt i betraktning at asteni også er oppført i SPC for modersubstansen leflunomid, bør dette inkluderes som mulig bivirkning for teriflunomid i SPC i tabellen i pkt. 4.8 med frekvensen ikke kjent.

Ti tilfeller av neglelidelser rapportert etter markedsføring antydte en mulig sammenheng med teriflunomid, og 6 av dem ga positivt de-challenge. Det er også registrert at negletap og andre neglelidelser ofte ble rapportert sammen med hårtap eller tynnere hår, som kan tyde på en mulig delt patofysiologisk mekanisme; og alopecia er en kjent bivirkning av teriflunomid. Derfor bør "neglelidelser" inkluderes som mulig bivirkning i SPC i tabellen i pkt. 4.8 med frekvensen ikke kjent.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for teriflunomid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder teriflunomid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).