

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 72 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

Blektill till pastellblå, femsidiga filmdragerade tabletter med prägling på ena sidan ("14") och en ingraverad företagslogotyp på den andra sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

AUBAGIO är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 för viktig information om populationen för vilken effekt har fastställts).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre population*

AUBAGIO 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*

Säkerheten och effekten av AUBAGIO hos barn från 10 till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda teriflunomid vid behandling av multipel skleros hos barn från födseln upp till 10 år. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

De filmdragerade tablettorna är avsedda för peroral användning. Tablettorna ska sväljas hela med lite vatten. AUBAGIO kan tas med eller utan mat.

## **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 kvinnor i fertil ålder 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. 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 (ALAT/SGPT)
- Fullständig blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar samt trombocyträkning.

#### *Under behandling*

Under behandlingen med teriflunomid ska följande övervakas:

- Blodtryck
- Alaninaminotransferas (ALAT/ (SGPT)
- Fullständig blodstatus ska utföras baserat på 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 AUBAGIO (se avsnitt 4.8). Dessa förhöjningar förekom oftast under de första 6 månaderna av behandlingen.

Leverenzymvärdena ska utvärderas innan behandling med teriflunomid inleds - varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var 8:e vecka eller enligt kliniska tecken och symtom, exempelvis oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin. Vid ALAT (SGPT)-förhöjningar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) måste uppföljning ske veckovis. Behandlingen med teriflunomid ska sättas ut om leverskada misstänks. Överväg att sätta ut teriflunomidbehandlingen om förhöjda leverenzymvärden (mer än 3 gånger ULN) bekräftas. Patienter med konstaterad leversjukdom kan löpa ökad risk att utveckla förhöjda leverenzymvärden under behandling med teriflunomid och ska övervakas nog avseende tecken på leversjukdom.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter som intar betydande mängder alkohol.

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 hypoproteinemi.

### 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 AUBAGIO 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). Baserat på den immunomodulerande effekten av AUBAGIO ska, om en patient utvecklar en allvarlig infektion, avbrytande av behandlingen med AUBAGIO 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 AUBAGIO ska instrueras om att rapportera symtom på infektion till läkare. Patienter med aktiv akut eller kronisk infektion ska inte påbörja behandling med AUBAGIO förrän infektionen åtgärdats.

Säkerheten vid behandling med AUBAGIO är okänd hos personer med latent tuberkulosinfektion, eftersom tuberkuloscreening inte har utförts systematiskt under de kliniska studierna. För patienter som testat positivt vid tuberkuloscreening ska behandling enligt sedvanlig medicinsk praxis ges före behandling med AUBAGIO.

### Reaktioner i andningsvägarna

. Interstitiell lungsjukdom (ILD) har rapporterats med teriflunomid efter marknadsföring.ILD och försämring av befintligt ILD har rapporterats under behandling med leflunomid, modersubstansen av teriflunomid. Risken är förhöjd hos patienter som haft ILD i samband med behandling med leflunomid.

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 med AUBAGIO inleds. Fullständig blodstatus ska kontrolleras under AUBAGIO-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 AUBAGIO och eventuell samtidigt myelosuppressiv behandling avbrytas och en procedur för accelererad eliminering av teriflunomid bör övervägas.

#### Hudreaktioner

Fall av allvarliga hudreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats med teriflunomid efter lansering.

Hos patienter som behandlats med moderssubstansen leflunomid har även mycket sällsynta fall av en läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) rapporterats.

Vid fall av ulcerativ stomatit ska behandlingen med teriflunomid avbrytas. Om reaktioner observeras i hud och/eller slemhinnor, som ger anledning till misstankar om allvarliga generaliserade hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys-Lyells syndrom) 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).

#### Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati har observerats hos patienter som behandlats med AUBAGIO (se avsnitt 4.8). De flesta patienter förbättrades när AUBAGIO 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 AUBAGIO utvecklar bekräftad perifer neuropati, bör man överväga att sätta ut behandlingen med AUBAGIO och utföra accelererad elimineringsprocedur.

#### Vaccinering

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

#### Immunosuppressiva eller immunomodulerande behandlingar

Då leflunomid är moderssubstansen 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 AUBAGIO

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 samtidiga immuneffekter, inträffa i upp till 2-3 månader efter att natalizumab har satts ut, om AUBAGIO inleds omedelbart. Därför krävs försiktighet när patienter ställs om från natalizumab till AUBAGIO.

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 AUBAGIO 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 AUBAGIO, 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 AUBAGIO. Det kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och försiktighet är därför påkallad.

#### Laktos

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med teriflunomid

Det primära biotransformationssättet för teriflunomid är hydrolysis, 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 AUC<sub>0-24</sub> (1,58- respektive 1,54-faldig) och levonorgestrel  $C_{max}$  och AUC<sub>0-24</sub> (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 produkter.

##### *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 reductasaktiviteten. 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 embryot/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 behandlingen, 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.

Patienten ska uppmanas att, om menstruationen är försenad eller om det finns andra orsaker att misstänka graviditet, 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 bröstmjölk. Ammande kvinnor får därför inte använda teriflunomid.

#### 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**

AUBAGIO 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

Sammanlagt 2267 patienter exponerades 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 patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

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.

Den placebokontrollerade poolade analysen baserades på 2047 patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros som behandlades med teriflunomid en gång dagligen. I denna patientpopulation var de vanligast rapporterade biverkningarna hos de patienter som behandlades med teriflunomid: huvudvärk, diarré, förhöjt ALAT, illamående samt alopeci. Huvudvärk, diarré, illamående och alopeci var i allmänhet milda till måttliga, övergående och ledde sällan till att behandlingen avbröts.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats med AUBAGIO i placebokontrollerade studier, för teriflunomid 7 mg eller 14 mg med  $\geq 1\%$  högre frekvens än för placebo, visas nedan. 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 (se avsnitt 4.4)		Influensa, Övre luftvägsinfektion, Urinvägsinfektion, Bronkit, Sinusit, Faryngit, Cystit, Viral gastroenterit, Oral herpes, Tandinfektion, Laryngit, Tinea pedis				Allvarliga infektioner inklusive sepsis <sup>a</sup>
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni (se avsnitt 4.4), Anemi	Mild trombocytopeni (blodplättar <100 g/l)			
Immunsystemet		Milda allergiska reaktioner				Överkänslighetsreaktioner (omedelbara eller fördröjda) inklusive anafylaxi och angioödem
Psykiska störningar		Ångest				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesier, Ischias, Karpaltunnelsyndrom	Hyperestesi, Neuralgi, Perifer neuropati			
Hjärtat		Palpitationer				
Blodkärll		Hypertoni (se avsnitt 4.4)				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum						Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående	Smärta i bukens övre del, Kräkningar, Tandvärk				Pankreatit. Stomatit
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (se avsnitt 4.4)	Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) (se avsnitt 4.4), Förhöjt aspartatamino-				Akut hepatit

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		transferas (se avsnitt 4.4)				
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Hudutslag, Akne				Allvarliga hudreaktioner <sup>a</sup> Nagelsjukdomar
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
Undersökningar		Viktnedgång, Minskat antal neutrofiler (se avsnitt 4.4), Minskat antal vita blodkroppar (se avsnitt 4.4), Förhöjt kreatininfosfokinas i blodet				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Posttraumatisk smärta			

a: se nedanstående detaljerade beskrivning

#### 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 upptäcktes följande:

<b>Förhöjt ALAT (baserat på laboratoriedata) jämfört med utgångsläget - Säkerhetspopulation i placebokontrollerade studier</b>	<b>Placebo (N=997)</b>	<b>Teriflunomid 14 mg (N=1002)</b>
>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 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 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 utgångsvärderna, huvudsakligen en minskning av neutrofiler och lymfocyter) observerades i placebokontrollerade studier med AUBAGIO, även om en större minskning sågs hos vissa patienter. Den genomsnittliga minskningen från utgångsvärderna 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 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).

### 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **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, behöver 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: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA31.

### Verkningsmekanism

Teriflunomid är ett immunomodulerande medel med antiinflammatoriska egenskaper som selektivt och reversibelt hämmar det mitokondriella enzymet dihydroorotatdehydrogenas (DHODH), som krävs för de novo-syntes av pyrimidin. Som en konsekvens av detta reducerar teriflunomid proliferationen av celler som delar sig 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 AUBAGIO 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 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.

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)**

	TEMSO-studie		TOWER-studie	
	Teriflunomid 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
<b>N</b>				
<b>Kliniskt resultat</b>				
Årlig skovfrekvens	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riskdifferens (CI<sub>95%</sub>)</i>	-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%
<i>Hazard ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning vecka 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Hazard ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	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%
<i>Hazard ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>MRT-endpoints</b>				
Förändring i BOD <sup>(1)</sup> vecka 108	0,72	2,21		
<i>Förändring i förhållande till placebo</i>	67%***			
Genomsnittligt antal Gd-förstärkta lesioner i vecka 108	0,38	1,18	Ej uppmätt	
<i>Förändring i förhållande till placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Antal unika aktiva lesioner per scanning	0,75	2,46		
<i>Förändring i förhållande till placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	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 subkutant 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 subkutant 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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har frångått skyldigheten att skicka in studieresultat för AUBAGIO för barn från födseln upp till 10 år vid behandling av multipel skleros (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för AUBAGIO för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid multipel skleros (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **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-acetylisering och sulfatkonjugering.

### Eliminering

Teriflunomid utsöndras i magtarmkanalen, i huvudsak genom gallan i form av oförändrat läkemedel 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 behövs 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, äldre, pediatrika patienter*

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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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, lymforrganen, 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 lymforrganen. Den största delen av effekterna återspeglar substansens grundläggande verkningsmekanism (hämmning 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.

Teriflunomid var inte mutagent *in vitro* eller klastogent *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.



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 hanråttor som fått teriflunomid innan de parade sig med obehandlade honråttor. 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

laktosmonohydrat  
majsstärkelse  
mikrokristallin cellulosa  
natriumstärkelseglykolat (typ A)  
hydroxypropylcellulosa  
magnesiumstearat

#### Tablettdragering

hypromellos  
titandioxid (E171)  
talk  
makrogol 8000  
indigotin/indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium-aluminiumblister i vikförpackningar (14 och 28 filmdragerade tabletter) och förpackade i kartonger innehållande 14, 28, 84 (3 vikförpackningar med 28) och 98 (7 vikförpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Varje vikförpackning är placerad i ett skyddshölje.

Aluminium-aluminium perforerade endosblister i kartonger med 10 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**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2013-08-26

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering i varje medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med nationell tillsynsmyndighet komma överens om ett utbildningsprogram.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vid lansering och efter lansering säkerställa, efter diskussion och överenskommelse med nationell tillsynsmyndighet i varje land där Aubagio marknadsförs, att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda Aubagio förses med följande material:

- Produktresumé
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientutbildningskort

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal kommer att innehålla följande viktiga delar:

1. Hälso- och sjukvårdspersonal ska diskutera med sina patienter de särskilda säkerhetsproblem för Aubagio, som beskrivs nedan och som omfattar de provtagningar och försiktighetsåtgärder, som krävs för en säker användning enligt följande:

- Risk för leverpåverkan
  - leverfunksionsprover krävs före och regelbundet under behandlingen
  - att utbilda patienten om tecken och symtom på leversjukdom och vikten av att rapportera dessa till hälso- och sjukvårdspersonal om de skulle uppkomma
- Potentiell risk för teratogenicitet
  - att testa för eventuell graviditet innan behandlingen påbörjas
  - att undervisa kvinnliga patienter i fertil ålder om behovet av effektiva preventivmedel före initiering och under behandlingen med teriflunomid
  - att omedelbart informera läkaren om de slutar använda preventivmedel eller före byte av en preventivmetod
  - Om kvinnliga patienter blir gravida trots användning av preventivmedel, bör de avbryta behandlingen med teriflunomid och omedelbart kontakta läkaren som ska:
    - överväga och diskutera den accelererade elimineringsproceduren med patienten
    - uppmuntra dem att delta i ett graviditetsregister (i de länder där ett graviditetsregister förekommer),
- Risk för hypertoni
  - att kontrollera om hypertoni finns i anamnesen och att blodtrycket hanteras på lämpligt sätt under behandlingen
  - behovet av att kontrollera blodtrycket före och regelbundet under behandlingen,
- Risk för hematologiska effekter
  - behovet av fullständig blodstatus före och regelbundet under behandlingen, baserat på tecken och symtom
- Risk för infektioner/allvarliga infektioner
  - att diskutera behovet av att kontakta läkaren i händelse av tecken/symtom på en infektion eller om patienten använder andra läkemedel som påverkar immunsystemet

2. En påminnelse om att förse patienten med ett patientutbildningskort, fylla i kontaktuppgifter och vid behov förse patienten med ett nytt patientutbildningskort;

3. Att uppmuntra patienter att kontakta sin neurolog och/eller allmänläkare om de upplever något tecken eller symtom, som diskuteras i patientutbildningskortet;

4. Information om möjlighet för patienten till regelbundna påminnelser om fortsatt behov av en effektiv preventivmetod under behandlingen.

Patientutbildningskortet kommer att innehålla följande viktiga huvuddrag:

1. En påminnelse till både patienter och all hälso- och sjukvårdspersonal, som är involverad i behandlingen, om att patienten behandlas med teriflunomid, ett läkemedel som:

- Kräver samtidig användning av effektiva preventivmedel hos fertila kvinnor
- Kräver kontroll av eventuell graviditet före behandlingen
- Påverkar leverfunktionen
- Påverkar antalet blodkroppar och immunsystemet

2. Information för utbildning av patienten:

- Att vara uppmärksam på vissa tecken och symtom, som kan tyda på en leversjukdom eller infektion och om något av dessa skulle inträffa, omedelbart kontakta läkare/sjukvårdspersonal
- Om behovet av procedurer/provtagningar före och under behandling med teriflunomid
- Att påminna kvinnliga patienter om att berätta för läkaren om de ammar
- För kvinnor i fertil ålder
  - att betona behovet av en effektiv preventivmetod under behandlingen med teriflunomid
  - att omedelbart avbryta behandlingen med teriflunomid om de misstänker att de kan vara gravida och även att omedelbart kontakta läkaren
- Att påminna patienter om att visa patientutbildningskortet för läkare/sjukvårdspersonal som är involverad i den medicinska vården (särskilt i händelse av medicinska akutsituationer eller om ny läkare/sjukvårdspersonal är involverad)
- Att notera första förskrivningsdagen och förskrivarens kontaktuppgifter

3. Att uppmuntra patienterna att läsa bipacksedeln noggrant
4. Om de blir gravida:
  - Att påminna både patienter och hälso-och sjukvårdspersonal om den accelererade elimineringsproceduren
  - Att påminna både patienter och hälso-och sjukvårdspersonal om graviditetsregistret (i länder där ett graviditetsregister förekommer)

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter  
teriflunomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
84 (3 vikförpackningar med 28) filmdragerade tabletter  
98 (7 vikförpackningar med 14) filmdragerade tabletter  
10x1 filmdragerad tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 tablett

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

AUBAGIO 14 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING**

**SKYDDSHÖLJE FÖR VIKFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter  
teriflunomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera punktskrift godtagen.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

### VIKFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter  
teriflunomid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter  
~~28 filmdragerade tabletter~~

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

##### Kalenderdagar

Mån  
Tis  
Ons  
Tor  
Fre  
Lör  
Sön

Vecka 1 (vikförpackningar med 14 och 28 tabletter)

Vecka 2 (vikförpackningar med 14 och 28 tabletter)

Vecka 3 (vikförpackningar med 28 tabletter)

Vecka 4 (vikförpackningar med 28 tabletter)

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREAV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera punktskrift godtagen.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AUBAGIO 14 mg tabletter  
teriflunomid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

sanofi-aventis groupe

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER TILL VIKFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AUBAGIO 14 mg

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter** teriflunomid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad AUBAGIO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AUBAGIO
3. Hur du tar AUBAGIO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AUBAGIO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad AUBAGIO är och vad det används för**

AUBAGIO innehåller den aktiva substansen teriflunomid.

#### **Vad AUBAGIO används för**

AUBAGIO används till vuxna för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros (MS).

#### **Vad multipel skleros är**

MS är en långvarig sjukdom som påverkar det centrala nervsystemet (CNS). CNS består av hjärnan och ryggmärgen. Vid MS förstör en inflammation den skyddande skida (som kallas myelin), som omger nerverna i CNS. Denna förlust av myelin kallas för demyelinisering. Det hindrar nerverna från att fungera normalt.

Personer med skovvis förlöpande multipel skleros får upprepade attacker (skov) av fysiska symtom som orsakas av att deras nerver inte fungerar ordentligt. Symtomen varierar mellan patienter, men omfattar oftast:

- svårigheter att gå
- problem med synen
- balansproblem.

Symtomen kan försvinna helt när skovet är över, men med tiden kan vissa problem kvarstå mellan skoven. Detta kan orsaka fysisk funktionsnedsättning som kan störa de dagliga aktiviteterna.

#### **Hur Aubagio fungerar**

Aubagio hjälper till att skydda det centrala nervsystemet mot angrepp från immunsystemet, genom att begränsa ökningen av vissa vita blodkroppar (lymfocyter). Detta begränsar inflammationen som leder till nervskador vid MS.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar AUBAGIO

### Ta inte AUBAGIO:

- om du är allergisk mot aktiv substans eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har en allvarlig leversjukdom,
- om du är **gravid**, tror att du kan vara gravid eller ammar,
- om du lider av ett allvarligt problem som påverkar ditt immunsystem (t.ex. AIDS),
- om funktionen av din benmärg är kraftigt nedsatt eller om du har ett lågt antal röda eller vita blodkroppar eller ett minskat antal blodplättar,
- om du har en allvarlig infektion,
- om du har en njursjukdom som kräver dialys,
- om du har mycket låga nivåer av proteiner i blodet (hypoproteinemi).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AUBAGIO om du är osäker.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AUBAGIO om:

- du har problem med levern; din läkare kommer att ta blodprover före och under behandlingen för att kontrollera hur väl din lever fungerar. Om dina testresultat uppvisar problem med levern, kan läkaren avbryta behandlingen med AUBAGIO. Läs avsnitt 4.
- du har högt blodtryck (hypertoni), oavsett om detta kontrolleras med läkemedel eller inte. AUBAGIO kan ge en lätt förhöjning av blodtrycket. Läkaren kommer att kontrollera ditt blodtryck regelbundet under behandlingen. Läs avsnitt 4.
- du ska vaccineras.
- du har en infektion. Innan du tar AUBAGIO kommer din läkare att kontrollera att du har tillräckligt med vita blodkroppar och blodplättar. Eftersom AUBAGIO minskar antalet vita blodkroppar kan det påverka din förmåga att bekämpa infektioner. Läkaren kan ta blodprover för att kontrollera dina vita blodkroppar om du tror att du har en infektion. Läs avsnitt 4.

AUBAGIO kan ibland orsaka vissa problem med lungorna eller nerver i armar eller ben. För ytterligare information om detta, se avsnitt 4.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AUBAGIO.

### Barn och ungdomar

AUBAGIO ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Det beror på att läkemedlets effekter i denna åldersgrupp inte är kända.

### Andra läkemedel och AUBAGIO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- leflunomid, metotrexat och andra läkemedel som påverkar immunsystemet (kallas ofta immunosuppressiva medel eller immunomodulatorer)
- rifampicin (läkemedel som används för att behandla tuberkulos och andra infektioner)
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin vid epilepsi
- Johannesört (naturläkemedel mot depression)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon vid diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel eller topotecan vid cancer
- duloxetin vid depression, vid urininkontinens eller njursjukdom vid diabetes
- alosetron vid svår diarré
- teofyllin vid astma
- tizanidin, ett muskelavslappnande medel
- warfarin, ett antikoagulantia som används för att göra blodet tunnare för att undvika blodproppar
- perorala preventivmedel (som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloxacin vid infektioner
- indometacin, ketoprofen vid smärta eller inflammation
- furosemid vid hjärtsjukdom

- cimetidin för att minska magsyran
- zidovudin vid HIV-infektion
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin vid hyperkolesterolemi (högt kolesterol)
- sulfasalazin vid inflammatorisk tarmsjukdom eller ledgångsreumatism
- kolestyramin vid högt kolesterol eller som klådstillande vid leversjukdom
- aktivt kol för att minska absorptionen av läkemedel eller andra substanser

### **Graviditet och amning**

**Ta inte** AUBAGIO om du är gravid eller om du tror att du kan vara **gravid**. Om du är gravid eller blir gravid medan du tar AUBAGIO är risken för fosterskador förhöjd. Kvinnor i fertil ålder får inte ta AUBAGIO utan att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

Tala om för läkaren om du planerar att bli gravid efter att du avslutat behandlingen med AUBAGIO, eftersom det mesta av AUBAGIO måste ha försvunnit ur kroppen innan du försöker bli gravid. Utsöndringen av läkemedlet kan ta upp till 2 år på naturlig väg. Tiden kan förkortas till några veckor genom att ta särskilda läkemedel som skyndar på utsöndringen av AUBAGIO från din kropp.

I bäge fallen måste man med hjälp av ett blodprov kontrollera om AUBAGIO har utsöndrats i tillräckligt hög grad från din kropp och läkaren måste konstatera att mängden AUBAGIO är tillräckligt låg i blodet för att du ska få bli gravid.

Kontakta din läkare för mer information om laboratorieproverna.

Om du misstänker att du är gravid när du tar AUBAGIO, eller inom två år efter att du avslutat behandlingen, måste du **omedelbart** kontakta läkare för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid kan din läkare föreslå behandling med särskilda läkemedel, så att AUBAGIO avlägsnas snabbare och i tillräckligt hög grad från din kropp, eftersom detta kan minska riskerna för ditt barn.

### Preventivmedel

Du måste använda ett effektivt preventivmedel under och efter behandlingen med AUBAGIO. Teriflunomid finns kvar i ditt blod länge efter att du slutat ta det. Fortsätt att använda ett effektivt preventivmedel efter att du avslutat behandlingen.

- Fortsätt med det tills mängden AUBAGIO i ditt blod är tillräckligt låg – din läkare kommer att kontrollera detta.
- Tala med din läkare om den bästa preventivmedelsmetoden för dig och vid byte av preventivmedel.

Ta inte AUBAGIO när du ammar, eftersom teriflunomid passerar över i bröstmjölken.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

AUBAGIO kan göra att du blir yr, och det kan försämra din koncentrations- och reaktionsförmåga. Om detta inträffar ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

### **AUBAGIO innehåller laktos**

AUBAGIO innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter ska du tala med läkaren innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar AUBAGIO**

Behandlingen med AUBAGIO kommer att övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MS.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkaren om du är osäker.

Rekommenderad dos är 14 mg dagligen.

AUBAGIO tas varje dag som en engångsdos vid valfri tidpunkt under dagen.

Tabletten ska sväljas hel med lite vatten.

AUBAGIO kan tas med eller utan mat.

### **Om du använt för stor mängd av AUBAGIO**

Kontakta genast läkare om du har tagit för stor mängd av AUBAGIO. Du kan drabbas av biverkningar liknande de som nämns i avsnitt 4 nedan.

### **Om du har glömt att ta AUBAGIO**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett. Ta nästa dos när du normalt brukar ta den.

### **Om du slutar att ta AUBAGIO**

Sluta inte att ta AUBAGIO eller ändra din dos utan att först ha talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel.

### **Allvarliga biverkningar**

**Tala genast om för din läkare om du märker av någon av följande allvarliga biverkningar:**

- allergiska reaktioner som kan omfatta symtom som utslag, nässelfeber, svullna läppar, tunga eller ansikte eller plöstlig andningssvårighet
- allvarliga hudreaktioner som kan omfatta symtom som hudutslag, blåsor eller sår i munnen
- allvarliga infektioner eller sepsis (en potentiell livshotande infektionstyp) som kan omfatta symtom som hög feber, skakningar, frossa, minskad urinflöde eller förvirring
- allvarlig leversjukdom som kan omfatta symtom som guldfärgning av hud eller ögonvitor, mörkare urin än normalt, oförklarligt illamående eller kräkningar eller buksmärta
- inflammation i lungorna som kan omfatta symtom som andfäddhet eller ihållande hosta
- inflammation i bukspottkörteln som kan omfatta symtom som allvarlig smärta i övre bukområdet som även kan kännas i ryggen, illamående eller kräkningar

### **Övriga biverkningar**

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk
- Diarré, sjukdomskänsla
- Förhöjt ALAT (förhöjda blodnivåer av vissa leverenzym) som framgår av tester
- Hårförtunning

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Influensa, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, luftrörskatarr (bronkit), bihåleinflammation (sinuit), halsont och obehag vid sväljning, blåskatarr (cystit), virusorsakad mag-tarminfektion, munherpes, tandinfektion, stämbandskatarr (laryngit), fotsvamp
- Laboratorievärden: Ett minskat antal röda blodkroppar (anemi), förändrade resultat av lever- och vita blodkroppstester (se avsnitt 2) liksom förhöjda värden av ett muskelenzym (kreatininfosfokin) har observerats.
- Milda allergiska reaktioner
- Ångestkänsla
- Stickningar, svaghetskänsla, domningar, pirningar eller smärta i ländryggen eller benet (ischias), domningar, brännande eller pirrande känsla, smärta i händer och fingrar (karpaltunnelsyndrom)
- Hjärtklappning
- Förhöjt blodtryck
- Illamående (kräkningar), tandvärk, smärta i övre delen av buken
- Hudutslag, akne
- Smärta i senor, leder, ben, muskelvärk (muskuloskeletal smärta)

- Behov av att kasta vatten oftare än normalt
- Rikliga menstruationer
- Smärta
- Viktminskning

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- Ökad känslighet, särskilt i huden, stickande eller bultande smärta längs en eller flera nerver, problem med nerverna i armar eller ben (perifer neuropati)

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Nagelsjukdomar
- Brist på energi eller svaghetskänsla (asteni)
- .

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur AUBAGIO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, skyddshöljet eller blister efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teriflunomid. Varje tablett innehåller 14 mg teriflunomid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, majsstärkelse, mikrokrySTALLCELLULOSA, natriumstärkelseglykolat (typ A), hydroxypropylcellulosa, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E171), talk, makrogol 8000, indigotin/indigokarmin (E132).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AUBAGIO 14 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är blekblå till pastellblå, femsidiga filmdragerade tabletter med prägling på den ena sidan ("14") och en ingraverad företagslogotyp på den andra sidan.

AUBAGIO finns i kartonger som innehåller:

- 14, 28, 84 och 98 tabletter i vikförpackningar med integrerade aluminiumblister;
- 10 x 1 tabletter i endosblister av aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Frankrike

**Tillverkare:**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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. från utlandet: +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: +371 67 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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **Bilaga IV**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av utredningsprotokollet från PRAC avseende den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för teriflunomid är de vetenskapliga slutsatserna från CHMP följande:

Sammantaget har totalt 39 unika fallrapporter av potentiell Interstitiell lungsjukdom (ILD) hämtats, varav 3 fall med en möjlig orsakssamband med teriflunomide. Eftersom ILD kan vara en allvarlig biverkning, möjligen livshotande, bör det inkluderas i avsnitt 4.4 i produktresumén som redovisas efter marknadsföring och inte bara rapporteras för modersubstansen leflunomid.

På grund av den långa halveringstiden för substansen bör rekommendation för initiering av en accelererad elimineringsprocedur vid lungsymtom också inkluderas. ILD bör också flyttas från ”mycket sällsynt” till ”ingen känd” utan hänvisning till leflunomid i tabellen i avsnitt 4.8 i produktresumén.

121 fall av leversjukdomar (26% av det totala) granskades i samband med teriflunomid efter marknadsföring. En ökning av ALAT ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) i kombination med en ökning av totalt bilirubin ( $2 \times \text{ULN}$ ) indikerar läkemedelsinducerad leverskada som visar att teriflunomide är inte bara associerad med icke-allvarliga förhöjningar av leverenzym, men också med allvarliga leverbiverkningar, som ”akut hepatit”, som bör inkluderas i produktresumén i avsnitt 4,8 som ingen känd frekvens.

Dessutom bör biverkningarna ”förhöjt alaninaminotransferas (ALT)”, ”förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)” och ”förhöjt aspartataminotransferas” flyttas från klassificeringen ”Undersökningar” till ”Lever och gallvägar” i klassificering av organsystemtabellen.

Baserat på det mycket höga antalet rapporterade fall av asteni (kumulativt 5873 fall) efter marknadsföring och med tanke på att asteni också anges i produktresumén för modersubstansen leflunomid, bör det inkluderas som möjlig biverkning för teriflunomid i tabellen i sektion 4,8 i produktresumén som ingen känd frekvens.

Tio fall av nagelsjukdomar rapporterade en möjlig kausalitet med teriflunomide efter marknadsföring och sex av dem resulterade i positivt de-challenge. Det har även noterats att förlust av naglar och andra nagelsjukdomar rapporterades ofta tillsammans med hårfall eller hårförtunning, vilket tyder på en möjlig gemensam patofysiologisk mekanism; och alopeci är en känd biverkan av teriflunomid.

Därför bör ”nagelsjukdomar” inkluderas som möjlig biverkning i tabellen i avsnitt 4.8 i produktresumén som ingen känd frekvens.

CHMP instämmer i de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

## Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för teriflunomid, så anser CHMP att nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller teriflunomid oförändrad kan vara föremål för de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.