

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clefirem 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 91 mg laktoosia (monohydraattina). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vaaleansiniset, pyöreät, noin 7,1 mm:n kokoiset, kaksoiskuperat kalvopäällysteiset tabletit, joiden molemmat puolet ovat sileät.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clefirem on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden ja vähintään 10-vuotiaiden, > 40 kg painavien pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on aaltomainen multipeliskleroosi (MS-tauti) (katso kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava multipeliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset ja vähintään 10-vuotiaat, > 40 kg painavat lapset

Teriflunomidin suositeltu annos on 14 mg kerran vuorokaudessa.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Clefirem-valmistetta on käytettävä varoen 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi.

Munuaisten toimintahäiriö

Jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö eikä potilas saa dialyysihoitoa, annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaita, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole arvioitu. Sen vuoksi teriflunomidi on vasta-aiheinen tälle ryhmälle (ks. kohta 4.3).

Maksan toimintahäiriö

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, annosta ei tarvitse muuttaa.

Teriflunomidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat (alle 10 vuoden ikäiset)

Teriflunomidin turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, sillä tällöin imeytyvän lääkeaineen määrä voi muuttua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin luokka C).

Raskaana olevat naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä luotettavaa ehkäisy menetelmää teriflunomidihoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin pitoisuudet plasmassa ovat yli 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6).

Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on vaikeita immuunipuutostiloja, kuten hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS).

Potilaat, joilla on merkittävästi heikentynyt luuytimen toiminta tai merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia.

Potilaat, joilla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoitoa, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemia, esim. nefroottinen oireyhtymä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Monitorointi

Ennen hoitoa

Ennen teriflunomidihoidon aloittamista on arvioitava seuraavat:

- verenpaine
- alaniiniaminotransferaasi / seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi (ALAT/SGPT)
- täydellinen verenk kuva, mukaan lukien valkosolujen ja verihiutaleiden määrä.

Hoidon aikana

Teriflunomidihoidon aikana on seurattava:

- verenpainetta
 - Tarkista määräajoin.
- alaniiniaminotransferaasi- / seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi (ALAT/SGPT) -arvoa
 - Maksasyymiarvot on arvioitava vähintään 4 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja säännöllisesti sen jälkeen.
 - Lisäseurantaa on harkittava, jos teriflunomidia annetaan potilaalle, jolla on ollut aiemmin maksasairaus, tai jos sitä käytetään muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden kanssa tai kliinisten oireiden ja löydösten, kuten selittämättömän pahoinvoinnin, oksentelun, vatsakivun, väsymyksen, anoreksian, keltaisuuden ja/tai tumman virtsan, perusteella. Maksasyymiarvot on arvioitava 2 viikon

- välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein tai useammin vähintään 2 vuoden ajan hoidon aloittamisesta.
 - ALAT (SGPT) -arvon kohoaminen 2–3-kertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna edellyttää viikoittaista seuranta.
- täydellistä verenkuvaa kliinisten oireiden ja löydösten perusteella (esim. infektiot).

Nopeutettu elimistöä poistaminen

Teriflunomidi eliminoituu hitaasti plasmasta. Ilman nopeutettua elimistöä poistamista vie keskimäärin 8 kuukautta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuus plasmassa, vaikka aineen yksilöllisen puhdistuman vaihtelun vuoksi se voi viedä jopa 2 vuotta. Nopeutettua elimistöä poistamista voidaan käyttää koska tahansa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen (ks. tarkemmat ohjeet kohdista 4.6 ja 5.2).

Maksavaikutukset

Maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu teriflunomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä kohoamiset ilmenivät useimmiten hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Teriflunomidihoidon aikana on havaittu lääkeaineen aiheuttamia maksavauriotapauksia, jotka ovat joskus olleet hengenvaarallisia. Useimmissa tapauksissa lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ilmaantui useiden viikkojen tai useiden kuukausien kuluttua teriflunomidihoidon aloittamisesta, mutta lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita voi myös ilmetä pitkäaikaisen käytön yhteydessä.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen ja teriflunomidin aiheuttaman maksavaurion riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus ja/tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkkeitä ja/tai jotka käyttävät suuria määriä alkoholia. Siksi potilaita on seurattava tarkasti maksavaurion oireiden ja löydösten varalta.

Teriflunomidihoido on keskeytettävä ja teriflunomidin nopeutettua poistamista elimistöä on harkittava, jos maksavauriota epäillään. Jos maksaentsyymiarvot ovat vahvistetusti koholla (yli kolminkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan), teriflunomidihoido on keskeytettävä.

Jos teriflunomidihoido keskeytetään, maksa-arvojen seuranta on jatkettava, kunnes transaminaasiarvot ovat normalisoituneet.

Hypoproteinemia

Koska teriflunomidi sitoutuu runsaasti proteiineihin ja koska sitoutuminen riippuu albumiinipitoisuuksista, plasman sitoutumattoman teriflunomidipitoisuuden odotetaan suurenevan hypoproteinemiapotilailla, esim. nefroottista oireyhtymää sairastavilla. Teriflunomidia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea hypoproteinemia.

Verenpaine

Verenpaine voi kohota teriflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Verenpaine on tarkistettava ennen teriflunomidihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Verenpaineen kohoaminen on saatava hallintaan ennen teriflunomidihoidoa ja sen aikana.

Infektiot

Teriflunomidihoidon aloittamista on viivytettävä, jos potilaalla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut. Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Teriflunomidihoidon yhteydessä on ilmoitettu herpesvirusinfektioita, kuten huuliherpestä ja vyöruusua (ks. kohta 4.8). Myös vakavia tapauksia, mukaan lukien herpeettistä meningoencefaliittia ja disseminoitunutta herpestä, on ilmoitettu. Näitä infektiota voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana.

Teriflunomidin immunomodulatorisen vaikutuksen perusteella Clefirem-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin vakava infektio, ja hyödyt ja riskit on uudelleenarvioitava ennen hoidon aloittamista uudelleen. Pitkän puoliintumisaajan takia voidaan harkita nopeutettua elimistöstä poistamista kolestyramiinilla tai aktiivihieillä.

Clefirem-valmistetta saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on aktiivisia akuutteja tai kroonisia infektoita, eivät saa aloittaa Clefirem-hoitoa, ennen kuin infektiot ovat parantuneet.

Teriflunomidin turvallisuutta henkilöillä, joilla on latenti tuberkuloosi-infektio, ei ole varmistettu, koska tuberkuloosiseulontaa ei suoritettu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilas saa positiivisen tuloksen tuberkuloosiseulonnassa, tuberkuloosi on hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti ennen hoidon aloittamista.

Hengitysreaktiot

Teriflunomidiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) sekä keuhkoverenpainetautitapauksia on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ILD.

ILD voi ilmaantua akuutisti missä tahansa hoidon vaiheessa vaihtelevin kliinisin oirein.

ILD voi johtaa kuolemaan. Keuhko-oireiden, kuten jatkuva yskä ja hengenahdistus, uusi puhkeaminen tai paheneminen voi olla hoidon keskeytyksen ja lisätutkimusten syy tarpeen mukaan. Jos lääkkeen keskeyttäminen on tarpeen, on harkittava nopeutettua elimistöstä poistamista.

Hematologiset vaikutukset

Valkosolun määrän laskua, keskimäärin alle 15 % lähtötilanteen tasoilta, on havaittu (ks. kohta 4.8).

Varotoimenä on oltava saatavilla ennen hoidon aloittamista äskettäinen täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien valkosolu- ja verihiutalemäärä, ja täydellinen verenkuvaa on arvioitava hoidon aikana kliinisten oireiden ja löydösten (kuten infektioiden) perusteella.

Hematologisten sairauksien vaara on suurentunut potilailla, joilla on aiempi anemia, leukopenia ja/tai trombosytopenia, sekä potilailla, joiden luuytimen toiminta on heikentynyt tai joilla on luuytimen vaara. Jos näitä vaikutuksia esiintyy, nopeutettua elimistöstä poistamista (ks. edellä)

teriflunomidipitoisuuden pienentämiseksi plasmassa on harkittava.

Jos vaikeita hematologisia reaktioita, kuten pansytopeniaa, ilmenee, Clefirem ja samanaikainen muu myelosuppressiivinen hoito on keskeytettävä ja teriflunomidin nopeutettua poistamista elimistöstä on harkittava.

Ihoreaktiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktiotapauksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on ilmoitettu Clefirem-valmisteen käytön yhteydessä.

Jos havaitaan iho- ja/tai limakalvoreaktioita (haavainen stomatiitti), jotka antavat aiheutta epäillä vaikeaa yleistynyttä ihoreaktiota (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli Lyellin oireyhtymä tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä), teriflunomidi ja muu mahdollinen liittämissä hoito on keskeytettävä ja nopeutettua elimistöstä poistaminen aloitettava välittömästi. Näissä tapauksissa potilaita ei saa hoitaa uudelleen teriflunomidilla (ks. kohta 4.3).

Psoriaasin (myös pustulaarisen psoriaasin) puhkeamisesta ja psoriaasin pahenemisesta on raportoitu teriflunomidin käytön yhteydessä. Hoidon keskeyttämistä ja nopeutettua eliminaatioprosessin aloittamista voidaan harkita ottaen huomioon potilaan sairaus ja anamneesi.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu Clefirem-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Useimpien potilaiden tila parani Clefirem-hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tosin ennusteessa esiintyi laajaa vaihtelua siten, että joillakin potilailla neuropatia parani ja joillekin jäi pysyviä oireita. Jos Clefirem-valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy varmistettu perifeerinen neuropatia, Clefirem-hoidon keskeyttämistä ja nopeutettua elimistöä poistamista on harkittava.

Rokotus

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että inaktivoitua neoantigeenia sisältävät rokotteet (ensirokotus) tai tehosterokotus (uudelleenaltistus) olivat turvallisia ja tehokkaita teriflunomidihoitoa aikana. Koska eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöön saattaa liittyä infektioriski, niitä ei pidä käyttää.

Immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Koska leflunomidi on teriflunomidin emoyhdiste, teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista antoa ei suositella.

Samanaikaista käyttöä MS-taudin hoidossa käytettävien antineoplastisten tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole arvioitu. Turvallisuustutkimukset, joissa teriflunomidia annettiin samanaikaisesti beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin kanssa enintään vuoden ajan, eivät paljastaneet erityisiä turvallisuushaittoja, mutta suurempi haittavaikutusten määrä verrattuna pelkkään teriflunomidihoitoon havaittiin. Näiden yhdistelmähoitojen pitkäaikaisturvallisuutta MS-taudin hoidossa ei ole varmistettu.

Vaihtaminen Clefirem-hoitoon tai pois siitä

Samanaikaiseen teriflunomidin ja beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin käyttöön liittyvien kliinisten tietojen perusteella ei tarvita odotusjaksoa, kun aloitetaan teriflunomidihoito beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin jälkeen tai kun aloitetaan beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoito teriflunomidihoitoa jälkeen.

Natalitsumabin pitkän puoliintumisajan takia samanaikaista altistusta natalitsumabille ja teriflunomidille, ja siten samanaikaisia immuunivaikutuksia saattoi esiintyä jopa 2–3 kuukauden ajan natalitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen, jos Clefirem-hoito aloitettiin välittömästi ilman hoitotaukoa. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta vaihdettaessa potilaita natalitsumabista Clefirem-hoitoon.

Fingolimodin puoliintumisajan perusteella fingolimodihoidon keskeytyksen jälkeen tarvitaan 6 viikon hoidon jakso, jotta valmiste poistuu verenkierrosta, ja 1–2 kuukauden jakso, jotta lymfosyyttimäärä palautuu normaalille vaihteluvälille. Clefirem-hoidon aloittaminen tällä aikavälillä aiheuttaa samanaikaisen altistuksen fingolimodille ja teriflunomidille. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen, ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

MS-potilailla mediaani- $t_{1/2z}$ oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Jos Clefirem-hoito päätetään lopettaa, muiden hoitojen aloittaminen 5 puoliintumisajan (noin 3,5 kuukautta, vaikkakin aika voi olla pidempi joillakin potilailla) aikana aiheuttaa samanaikaisen altistuksen Clefirem-valmisteelle. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen, ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

Ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia leflunomidi- ja/tai teriflunomidi (leflunomidin aktiivinen aineenvaihduntatuote) -hoidon aikana riippuen ionisoidun kalsiumin mittaamisessa käytetyn analyyttorin tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalyyttori). Siksi havaitun matalan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden uskottavuutta on epäiltävä potilailla, jotka saavat leflunomidi- tai teriflunomidihoitoa. Jos mittaustulokset epäilyttävät, suositellaan määrittämään seerumin kalsiumin pitoisuus suhteutettuna kokonaisalbumiiniin.

Pediatriset potilaat

Haimatulehdus

Pediatrisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa teriflunomidia saaneilla potilailla on todettu haimatulehdustapauksia, joista jotkin olivat akuutteja (ks. kohta 4.8). Kliinisiin oireisiin kuuluivat vatsakipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu. Näillä potilailla seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot olivat koholla. Ilmaantumisaika vaihteli muutamista kuukausista kolmeen vuoteen. Potilaille on kerrottava haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, haimaentsyymiä ja muut asiaankuuluvat laboratorioarvot on määritettävä. Jos haimatulehdusdiagnoosi vahvistuu, teriflunomidihoito on lopetettava ja teriflunomidin nopeutettu elimistöistä poistaminen on aloitettava (ks. kohta 5.2).

Laktoosi

Koska teriflunomiditabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden valmisteiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset teriflunomidin kanssa

Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti on oksidaatio.

Vahvat sytokromi P450:n (CYP) ja transportterien indusoijat

Toistuvien (600 mg kerran vuorokaudessa 22 päivän ajan) rifampisiiniannosten (CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 3A-indusoija) sekä effluksitransportterien P-glykoproteiinin [P-gp] ja rintasyöpäresistentin proteiinin [BCRP] indusoijien samanaikainen käyttö teriflunomidin (70 mg:n kerta-annos) kanssa aiheutti noin 40 %:n laskun teriflunomidipitoisuudessa. Rifampisiinia ja muita tunnettuja vahvoja CYP- ja transportteri-indusioijia, kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia ja mäkikuismaa, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

Kolestyramiini tai aktiivihiili

On suositeltavaa, että teriflunomidihoidoa saavia potilaita ei hoideta kolestyramiinilla tai aktiivihiilellä, koska tämä aiheuttaa nopean ja merkittävän pitoisuuden pienenemisen plasmassa, ellei nopeutettua elimistöistä poistamista haluta. Mekanismin uskotaan olevan teriflunomidin enterohepaattisen kiertokulun ja/tai gastrointestinaalisen dialyysin estyminen.

Teriflunomidin farmakokineettiset yhteisvaikutukset muihin aineisiin

Teriflunomidin vaikutus CYP2C8-substraattiin: repaglinidi

Repaglinidin keskimääräinen C_{\max} - ja AUC-arvo nousivat (1,7- ja 2,4-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on CYP2C8-inhibiittori *in vivo*. Siksi CYP2C8:n metaboloimia lääkevalmisteita, kuten repaglinidiä, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

Teriflunomidin vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin: etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg

Keskimääräinen etinyyliestradiolin C_{\max} - ja AUC₀₋₂₄-arvo nousivat (1,58- ja 1,54-kertaisiksi) ja levonorgestreenin C_{\max} - ja AUC₀₋₂₄-arvo nousivat (1,33- ja 1,41-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Vaikka tämän teriflunomidin yhteisvaikutuksen ei odoteta haittaavan

suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa, yhteisvaikutus on otettava huomioon valittaessa tai muutettaessa teriflunomidihoidon aikana käytettävää oraalista hoitoa ehkäisyvalmisteella.

Teriflunomidin vaikutus CYP1A2-substraattiin: kofeiini

Kofeiinin (CYP1A2-substraatti) keskimääräinen C_{max} - ja AUC-arvo laskivat 18 % ja 55 % toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi voi olla heikko CYP1A2:n indusori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n metaboloimia lääkevalmisteita (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja tisanidiini) on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana, koska se voi johtaa näiden lääkevalmisteiden tehon heikkenemiseen.

Teriflunomidin vaikutus varfariiniin

Toistuvilla teriflunomidiannoksilla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei teriflunomidi ole CYP2C9:n inhibiittori tai indusoija. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n lasku, kun teriflunomidia annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna pelkkään varfariiniin. Siksi, jos varfariinia annetaan yhtä aikaa teriflunomidin kanssa, tarkka INR-seuranta on suositeltavaa.

Teriflunomidin vaikutus orgaanisten anionien kuljettaja 3:n (OAT3) substraatteihin

Keskimääräinen kefaklorin C_{max} - ja AUC-arvo nousivat (1,43- ja 1,54-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on OAT3-inhibiittori *in vivo*. Kun teriflunomidia annetaan samanaikaisesti OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyyliipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin tai tsidovudiinin kanssa, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

Teriflunomidin vaikutus BCRP:hen ja/tai orgaanisten anionien kuljettaja polypeptidi B1:n ja B3:n (OATP1B1/B3) substraatteihin

Keskimääräiset rosuvastatiinin C_{max} - ja AUC-arvot nousivat (2,65- ja 2,51-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Tällä plasman rosuvastatiinimäärän suurenemisella ei kuitenkaan ollut ilmeistä vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiviteettiin. Rosuvastatiinin annosta suositellaan pienennettäväksi 50 % annettaessa sitä samanaikaisesti teriflunomidin kanssa. Myös muiden BCRP-perheen substraattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubiisiini, doksorubiisiini) ja OATP-perheen substraattien, erityisesti HMG-Co-reduktaasi-inhibiittorien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini), käyttäminen samanaikaisesti teriflunomidin kanssa on tehtävä varoen. Potilaita on tarkkailtava liiallisen lääkealtistuksen oireiden ja löydösten varalta ja harkittava näiden lääkkeiden annoksen pienentämistä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö miehille

Miesten teriflunomidihoidon välittämä riski alkio- tai sikiötoksisuudelle katsotaan pieneksi (ks. kohta 5.3).

Raskaus

On vain vähän tietoja teriflunomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Teriflunomidi voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Teriflunomidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin plasman teriflunomidipitoisuudet ovat yli 0,02 mg/l. Tämän ajanjakson aikana naisten on keskusteltava kaikista ehkäisyn käytön lopettamis- tai muuttamissuunnitelmista hoitavan lääkärin kanssa. Tyttöille ja/tai tyttöjen vanhemmille / tyttöjä hoitaville henkilöille on kerrottava, että hoitavaan lääkäriin on otettava yhteys, kun Clefirem-valmistetta käyttävän tytön ensimmäiset

kuukautiset alkavat. Kun raskauden alkaminen tulee potilaan kohdalla mahdolliseksi, hänelle on kerrottava ehkäisystä ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Lähetettävä gynekologille on harkittava.

Potilasta on kehoitettava lopettamaan Clefirem-valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos kuukautisten alkaminen viivästyy tai on jokin muu syy epäillä raskautta, jotta voidaan teettää raskaustesti. Jos testi on positiivinen, lääkärin ja potilaan on keskusteltava raskaudelle aiheutuvasta riskistä. On mahdollista, että veren teriflunomidipitoisuuden pienentäminen nopeasti käyttämällä jäljempänä kuvattua nopeutettua elimistöistä poistamista kuukautisten ensimmäisen viivästymisen sattuessa voi pienentää sikiöön kohdistuvaa vaaraa.

Jos teriflunomidia saava nainen haluaa tulla raskaaksi, hoito on keskeytettävä, ja on suositeltavaa aloittaa nopeutettu elimistöistä poistaminen, jotta voidaan nopeammin saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuus (ks. jäljempänä).

Jos nopeutettua elimistöistä poistamista ei käytetä, plasman teriflunomidipitoisuuksien voidaan odottaa olevan yli 0,02 mg/l keskimäärin 8 kuukauden ajan. Joillakin potilailla voi kuitenkin viedä jopa 2 vuotta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuudet plasmassa. Siksi plasman teriflunomidipitoisuudet on mitattava, ennen kuin nainen yrittää tulla raskaaksi. Kun plasman teriflunomidipitoisuuden määritetään olevan alle 0,02 mg/l, pitoisuus plasmassa on määritettävä uudelleen vähintään 14 päivän jälkeen. Jos molemmat pitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l plasmassa, sikiöön ei odoteta kohdistuvan vaaraa.

Lisätietoja näytteen testauksesta antaa myyntiluvan haltija tai sen paikallinen edustaja (ks. kohta 7).

Nopeutettu elimistöistä poistaminen

Teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- Kolestyramiinia annetaan 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan tai 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, jos 8 g kolestyramiinia kolmesti vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty.
- Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g aktiivihiielijauhetta 12 tunnin välein 11 päivänä.

Myös nopeutetun elimistöistä poistamisen jälkeen on tehtävä kaksi erillistä tarkistustestiä 14 päivän välein, lisäksi ensimmäisen alle 0,02 mg:n/l plasman teriflunomidipitoisuuden ja hedelmöittymisen välillä on kuluttava 1,5 kuukautta.

Sekä kolestyramiini että aktiivihiielijauhe voivat vaikuttaa estrogeenien ja progestogeenien imeytymiseen niin, että luotettavaa ehkäisyä oraalilla ehkäisyvalmisteilla ei ehkä voida taata kolestyramiinilla tai aktiivihiielijauheella suoritetun nopeutetun elimistöistä poistamisen aikana. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttö on suositeltavaa.

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet teriflunomidin erittyvän rintamaitoon. Teriflunomidi on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3). Vaikka tiedot ihmisistä ovat puutteellisia, vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei odoteta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Clefirem-valmisteella on vähän tai ei lainkaan haitallisia vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, kuten huimausta, jota on ilmoitettu emoyhdiste leflunomidin käytön yhteydessä, potilaan keskittymis- ja reagointikyky voivat olla heikentyneet. Tällöin potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia teriflunomidilla (7 mg ja 14 mg) hoidetuilla potilailla olivat päänsärky (17,8 % potilailla, jotka saivat 7 mg teriflunomidia, ja 15,7 % potilailla, jotka saivat 14 mg teriflunomidia), ripuli (13,1 % ja 13,6 %), kohonnut ALAT-arvo (13 % ja 15 %), pahoinvointi (8 % ja 10,7 %) ja hiustenlähtö (9,8 % ja 13,5 %). Päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja hiustenlähtö olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja johtivat harvoin hoidon keskeytykseen.

Teriflunomidi on leflunomidin päämetaboliitti. Leflunomidin turvallisuusprofiili nivelreumaa tai nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla voi olla merkityksellinen määrättäessä teriflunomidia MS-potilaille.

Haittavaikutustaulukko

Teriflunomidia arvioitiin yhteensä 2 267 potilaalla, jotka saivat teriflunomidia (1 155 teriflunomidia 7 mg ja 1 112 teriflunomidia 14 mg) kerran vuorokaudessa mediaanikeston ollessa noin 672 päivää neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (1 045 potilasta sai teriflunomidia 7 mg ja 1 002 potilasta 14 mg) ja yhdessä aktiivisen vertailuyhdisteen tutkimuksessa (110 potilasta kussakin teriflunomidihoidoryhmässä). Tutkimuksiin osallistui aikuispotilaita, joilla oli MS-taudin aaltomainen muoto (relapsoiva multipeliskleroosi, RMS).

Alla luetellaan aikuispotilailla tehdyissä teriflunomidin lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa teriflunomidia 7 mg tai 14 mg saaneilla aikuisilla. Esintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on järjestetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|------------------------|----------------------|---|--|--------------------|--------------------------|-------------------|
| Infektiot | | influenssa, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, bronkiitti, sinuiitti, faryngiitti, kystiitti, virusgastroenteriitti, herpesvirusinfektiot ^b , hammasinfektio, laryngiitti, jalkasila | vaikeat infektiot, mukaan lukien sepsis ^a | | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tunte maton |
|--|---|---|---|--------------------|-------------------|------------------------------------|
| Veri ja imukudos | | neutropenia ^b , anemia | lievä trombosytopenia (trombosyyttejä < 100 g/l) | | | |
| Immuunijärjestelmä | | lievät allergiset reaktiot | yliherkkyysreaktiot (välittömät tai viivästyneet), mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema | | | |
| Psyykkiset häiriöt | | ahdistus | | | | |
| Hermosto | päänsärky | parestesia, iskiasoireyhtymä, rannekanavaoireyhtymä | hyperestesia, neuralgia, perifeerinen neuropatia | | | |
| Sydän | | palpitaatio | | | | |
| Verisuonisto | | hypertensio ^b | | | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | interstitiaalinen keuhkosairaus | | | keuhkoverenpaine tauti |
| Ruoansulatuselimistö | ripuli, pahoinvointi | haimatulehdus ^{b,c} , ylävatsakipu, oksentelu, hammasärky | stomatiitti, koliitti | | | |
| Maksa ja sappi | alaniini-aminotransferaasiarvon (ALAT) nousu ^b | gammaglutamyli-transferaasiarvon (GGT) nousu ^b , aspartaatti-aminotransferaasiarvon nousu ^b | | akuutti hepatiitti | | lääkeaineen aiheuttama maksavaurio |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | dyslipidemia | | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|----------------------|--|--|--------------------|--------------------------|-------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos | hiustenlähtö | ihottuma, akne | kynsihäiriöt, psoriaasi (myös pustulaarinen) ^{a,b} , vaikeat ihoreaktiot ^a | | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihaskipu, nivelkipu | | | | |
| Munuaiset ja virtsatie | | tiheävirtsaisuus | | | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | runsas kuukautisvuoto | | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | kipu, astenia ^a | | | | |
| Tutkimukset | | painon lasku, neutrofiilimäärän pienentyminen ^b , valkosolumäärän pienentyminen ^b , veren kreatiinifosfokinaasiarvon suurentyminen | | | | |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | | post-traumaattinen kipu | | | |

^a ks. lisätietoja kohdasta, jossa on esitetty valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

^b ks. kohta 4.4

^c esiintyvyys on lapsilla ”yleinen”, mikä perustuu pediatriisilla potilailla tehtyyn kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, aikuisilla esiintyvyys on ”melko harvinainen”

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Hiustenlähtö

Hiustenlähtöä ilmoitettiin hiusten ohenemisenä, hiusten tiheyden pienenemisenä, hiustenlähtönä, mihin saattoi liittyä hiusten koostumuksen muutos, 13,9 %:lla potilaista, joita hoidettiin 14 mg:n teriflunomidiannoksella, verrattuna 5,1 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Useimmat tapaukset kuvattiin hajanaisiksi tai yleistyneiksi päänahassa (täydellistä hiustenlähtöä ei ilmoitettu) ja tapahtuivat useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneista 121 potilaalla 139:stä (87,1 %) hiustenlähtö parantui spontaanisti ilman hoidon keskeytystä. Keskeytyksiä hiustenlähdön takia tapahtui 1,3 %:lla 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna lumelääkeryhmän 0,1 %:iin.

Maksavaikutukset

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin seuraavaa:

| ALAT-arvon nousu (laboratoriotietojen perusteella) lähtötilanteeseen nähden – turvallisuuspopulaatio lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa | | |
|---|--------------------------------|--|
| | lumelääke (N = 997) | teriflunomidi 14 mg (N = 1 002) |
| > 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 ja kokonais-Bil > 2 ULN | 5/994 (0,5 %) | 3/999 (0,3 %) |

* (upper limit of normal) normaaliarvojen yläraja

Lieviä transaminaasiarvon nousuja, ALAT alle tai tasan 3-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, havaittiin useammin teriflunomidilla hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen. Yli 3-kertaisen ja sitä suurempien nousujen esiintyvyys verrattuna normaalin ylärajaan oli tasapainoista eri hoitoryhmissä. Nämä transaminaasiarvojen nousut ilmenivät useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Palautumisaika vaihteli kuukausista vuosiin.

Vaikutukset verenpaineeseen

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa määritettiin seuraavaa:

- systolinen verenpaine oli > 140 mmHg 19,9 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 15,5 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- systolinen verenpaine oli > 160 mmHg 3,8 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 2,0 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- diastolinen verenpaine oli > 90 mmHg 21,4 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 13,6 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Infektiot

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä, kun 14 mg teriflunomidia (2,7 %) verrattiin lumelääkkeeseen (2,2 %). Vakavia opportunistisia infektoita esiintyi 0,2 %:lla kummassakin ryhmässä. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita infektoita, kuten sepsistä.

Hematologiset vaikutukset

Keskimääräinen valkosolumäärän lasku (< 15 % lähtötilanteen tasolta, pääasiassa neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän lasku) havaittiin lumelääkekontrolloiduissa teriflunomiditutkimuksissa aikuispotilailla, vaikkakin joillakin potilailla havaittiin suurempi lasku. Keskimääräinen valkosolumäärän lasku lähtötilanteesta ilmeni ensimmäisten 6 viikon aikana ja vakautui ajan myötä hoidon aikana, mutta tasot pysyivät lähtötilannetta alhaisempina (alle 15 %:n lasku lähtötilanteesta). Vaikutus punasolu- (< 2 %) ja verihiutalemääriin (< 10 %) oli pienempi.

Perifeerinen neuropatia

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa perifeeristä neuropatiaa, mukaan lukien sekä polyneuropatiaa että mononeuropatiaa (esim. rannekanavaoireyhtymä), ilmoitettiin esiintyvän useammin teriflunomidia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lumekontrolloiduissa keskeisissä tutkimuksissa perifeerisen neuropatian esiintyvyys, joka vahvistettiin hermon johtumistutkimuksilla, oli 1,9 % (17 potilasta 898 potilaasta) 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna 0,4 %:iin (4 potilasta 898 potilaasta) lumelääkettä saaneista. Viiden 14 mg teriflunomidia saaneen potilaan hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi. Hoidon keskeytyksen jälkeen toipumista ilmoitettiin neljällä potilaalla.

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Kliinisissä tutkimuksissa teriflunomidiin ei näytä liittyvän suurentunutta pahanlaatuisten kasvaimien vaaraa. Riski saada pahanlaatuinen, erityisesti lymfoproliferatiivinen sairaus, on suurentunut joitakin muita immuunijärjestelmään vaikuttavia aineita käytettäessä (luokkavaikutus).

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktiotapauksia on ilmoitettu teriflunomidia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Astenia

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla astenian esiintyvyys oli 2,0 % lumelääkeryhmässä, 1,6 % teriflunomidi 7 mg -ryhmässä ja 2,2 % teriflunomidi 14 mg -ryhmässä.

Psoriaasi

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa psoriaasin esiintyvyys oli 0,3 % lumelääkeryhmässä, 0,3 % teriflunomidi 7 mg -ryhmässä ja 0,4 % teriflunomidi 14 mg -ryhmässä.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Teriflunomidia saaneilla aikuisilla on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa harvoin haimatulehdusta, myös nekrotisoivaa haimatulehdusta ja haiman pseudokystia. Haimaan liittyviä tapahtumia saattaa ilmetä milloin tahansa teriflunomidihoidon aikana, ja ne saattavat edellyttää sairaalahoitoa ja/tai korjaavaa hoitoa.

Pediatriiset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla (10–17-vuotiailla), jotka saivat teriflunomidia päivittäin, oli yleisesti samankaltainen kuin aikuispotilailla todettu. Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (166 potilasta: 109 teriflunomidiryhmässä ja 57 lumelääkeryhmässä) kuitenkin ilmoitettiin kaksoissokkoutetussa vaiheessa haimatulehdustapauksia 1,8 %:lla (2/109) teriflunomidia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmän potilaalla. Yksi näistä tapahtumista johti sairaalahoitoon ja edellytti korjaavaa hoitoa. Pediatriisilla potilailla, jotka saivat teriflunomidia tutkimuksen avoimessa vaiheessa, ilmoitettiin lisäksi 2 haimatulehdustapausta (toinen ilmoitettiin vakavana tapahtumana ja toinen ei-vakavana, vaikeusasteeltaan lievänä tapahtumana) ja yksi vakava akuutti haimatulehdustapaus (johon liittyi pseudopapillooma). Kahdella näistä kolmesta potilaasta haimatulehdus johti sairaalahoitoon. Näillä potilailla klinisiin oireisiin kuuluivat vatsakipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu sekä seerumin amylaasi- ja lipaasiarvojen kohoaminen. Kaikki potilaat toipuivat, kun hoito keskeytettiin, teriflunomidi poistettiin elimistöstä nopeutetusti (ks. kohta 4.4) ja potilaille annettiin korjaavaa hoitoa.

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin yleisemmin pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla:

- Hiustenlähtöä ilmoitettiin 22,0 %:lla teriflunomidihoitoa saaneista potilaista ja 12,3 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Infektioita ilmoitettiin 66,1 %:lla teriflunomidihoitoa saaneista potilaista ja 45,6 %:lla lumelääkettä saaneista. Teriflunomidia saaneilla potilailla yleisemmin ilmoitettuja infektioita olivat nasofaryngiitti ja ylähengitystieinfektiot.
- Kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin 5,5 %:lla teriflunomidia saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista. Useimmat tapauksista liittyivät dokumentoituun

- fyysiseen rasitukseen.
- Parestesiaa ilmoitettiin 11,0 %:lla teriflunomidihoidon saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Vatsakipua ilmoitettiin 11,0 %:lla teriflunomidia saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Teriflunomidin yliannostuksesta tai -myrkytyksestä ei ole kokemusta ihmisillä. Teriflunomidia annettiin 70 mg:n vuorokausiannoksella jopa 14 päivää terveille tutkimushenkilöille. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia MS-potilailla havaitun teriflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee yliannostus tai toksisuutta, kolestyramiinia tai aktiivihiihtä on suositeltavaa antaa elimistöstä poistamisen nopeuttamiseksi. Suositeltu tapa nopeutettuun elimistöstä poistamiseen on antaa kolestyramiinia 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Jos tätä annosta ei siedetä hyvin, voidaan antaa 4 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Vaihtoehtoisesti, kun kolestyramiinia ei ole saatavilla, voidaan antaa myös aktiivihiihtä 50 g kaksi kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Lisäksi, jos siedettävyysyistä on tarpeellista, kolestyramiinia tai aktiivihiihtä ei tarvitse antaa peräkkäisinä päivinä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Dihydroorotaattidehydrogenaasin (DHODH) estäjät, ATC-koodi: L04AK02.

Vaikutusmekanismi

Teriflunomidi on immunomodulatorinen aine, jolla on tulehdusta estäviä ominaisuuksia ja joka selektiivisesti ja palautuvasti estää mitokondrioissa olevaa entsyymiä dihydro-orotaattidehydrogenaasia (DHODH), jonka toiminta liittyy hengitysketjuun. Tämän estävän vaikutuksen ansiosta teriflunomidi yleensä vähentää sellaisten nopeasti jakautuvien solujen proliferaatiota, joiden jakautuminen on riippuvaista pyrimidiinin uudismuodostuksesta. Tarkkaa mekanismia, jolla teriflunomidi tuottaa hoitovaikutuksen MS-taudissa, ei täysin tiedetä, mutta siihen sisältyy vähentynyt lymfosyyttien määrä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immuunijärjestelmä

Vaikutukset veren immuunisolujen määrään: Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa 14 mg:n teriflunomidiannos kerran vuorokaudessa otettuna aiheutti lievän keskimääräisen lymfosyyttimäärän vähenemisen (alle $0,3 \times 10^9/l$) lähtötilanteesta, mikä tapahtui hoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana. Tasot pysyivät samanlaisina hoidon loppuun asti.

Mahdollisuus QT-välin pitenemiseen

Lumelääkekontrolloidussa perusteellisessa QT-aikatutkimuksessa, johon osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, keskimääräisillä vakailla pitoisuuksilla teriflunomidi ei osoittanut aiheuttavan mahdollista QTcF-välin pitenemistä verrattuna lumelääkkeeseen: suurin aikatazsmäytetty keskimääräinen ero teriflunomidin ja lumelääkkeen välillä oli 3,45 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 6,45 ms.

Vaikutus munuaistubulusten toimintaan

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa teriflunomidilla hoidetuilla potilailla havaittiin keskimääräinen 20–30 % seerumin virtsahappomäärän lasku verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Seerumin fosforimäärä laski keskimäärin 10 % teriflunomidiryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Näiden vaikutusten katsotaan liittyvän munuaistubulusten erittymisen lisääntymiseen eikä glomerulustoiminnan muutoksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teriflunomidin teho osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, TEMSO:ssa ja TOWER:ssa, joissa arvioitiin aaltomaista MS-tautia (RMS) sairastavilla aikuispotilailla 7 mg:n ja 14 mg:n teriflunomidiannosta kerran päivässä otettuna.

Yhteensä 1 088 RMS-potilasta satunnaistettiin TEMSO-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n = 366), 14 mg (n = 359) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 363) 108 viikon ajan. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald v. 2001 kriteereiden mukaan), heillä esiintyi relapsoiva kliininen tila, johon saattoi liittyä taudin etenemistä, ja heillä oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat $\leq 5,5$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (91,5 %), mutta osalla potilaista oli toissijaisesti etenevä (4,7 %) tai etenevä aaltomainen (3,9 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut keskimäärin 1,4 ja 36,2 %:lla potilaista oli gadoliniumilla tehostuvia leesioita lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,50; 249 potilaalla (22,9 %) EDSS-pisteet olivat $> 3,5$. Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,7 vuotta. Valtaosa potilaista (73 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

TEMSO-pitkäaikaisturvallisuusjatkotutkimuksen pitkäaikaisseurantatulokset (kokonaishoitajakson mediaani oli noin 5 vuotta, pisin hoitajakso noin 8,5 vuotta) eivät tuoneet esiin mitään uutta tai odottamatonta turvallisuuslöydystä.

Yhteensä 1 169 RMS-potilasta satunnaistettiin TOWER-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n = 408) tai 14 mg (n = 372) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 389) vaihtelevan pituisen hoidon ajaksi siten, että tutkimus päättyi 48 viikkoa viimeisen potilaan satunnaistamisen jälkeen. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald-kriteereiden v. 2005 mukaan), kaikilla esiintyi aaltomainen MS-tauti, johon saattoi liittyä etenemistä, ja kaikilla oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-asteikon (Expanded Disability Status Scale) pisteet olivat $\leq 5,5$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (97,5 %), mutta osalla potilaista oli toissijaisesti etenevä (0,8 %) tai etenevä aaltomainen (1,7 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut

keskimäärin 1,4. Gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrää ei ollut arvioitu lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,50 ja 298 potilaalla (25,5 %) EDSS-pisteet olivat > 3,5. Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,0 vuotta. Valtaosa potilaista (67,2 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 – Pääasialliset tulokset (hyväksytyllä annoksella, ITT-populaatio)

| | TEMZO-tutkimus | | TOWER-tutkimus | |
|---|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Teriflunomidi 14 mg | Lumelääke | Teriflunomidi 14 mg | Lumelääke |
| N | 358 | 363 | 370 | 388 |
| Kliiniset pääte tapahtumat | | | | |
| Vuosittainen relapsimäärä | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| <i>Riskiero (CI_{95%})</i> | -0,17 (-0,26; -0,08)*** | | -0,18 (-0,27; -0,09)**** | |
| Relapsittomia potilaita viikolla 108 | 56,5 % | 45,6 % | 57,1 % | 46,8 % |
| <i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i> | 0,72 (0,58; 0,89)** | | 0,63 (0,50; 0,79)**** | |
| 3-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108 | 20,2 % | 27,3 % | 15,8 % | 19,7 % |
| <i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i> | 0,70 (0,51; 0,97)* | | 0,68 (0,47; 1,00)* | |
| 6-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108 | 13,8 % | 18,7 % | 11,7 % | 11,9 % |
| <i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i> | 0,75 (0,50; 1,11) | | 0,84 (0,53; 1,33) | |
| Magneettikuvauksen pääte tapahtumat | | | | |
| Tautitaakan muutos viikolla 108 ⁽¹⁾ | 0,72 | 2,21 | | |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna</i> | 67 %*** | | | |
| Gd-tehostuvien leesioiden keskimäärä viikolla 108 | 0,38 | 1,18 | | |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI_{95%})</i> | -0,80 (-1,20; -0,39)**** | | | |
| Yksittäisten aktiivisten leesioiden lukumäärä per kuvaus | 0,75 | 2,46 | | |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI_{95%})</i> | 69 % (59 %; 77 %)**** | | | |
| | | | Ei mitattu | |

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 lumelääkkeeseen verrattuna

(1) Leesioiden kokonaistilavuus (T2-hyper- ja T1-hypointensiiviset) ml:na

Teho potilailla, joilla on erittäin aktiivinen tautimuoto:

TEMZO-tutkimuksen alaryhmän potilailla, joilla oli erittäin aktiivinen tautimuoto (n = 127), hoidon havaittiin tehoavan johdonmukaisesti relapseihin ja 3 kuukautta pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen. Tutkimusasetelman mukaan erittäin aktiivinen tautimuoto määritettiin seuraavasti: 2 tai useampi relapsi vuoden aikana ja yksi tai useampi Gadolinium-tehostuva leesio aivojen

magneettikuvantamisessa (MK). Samankaltaista alaryhmäanalyysia ei tehty TOWER-tutkimuksesta, koska siinä ei kerätty tietoa MK:stä.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla ei saavutettu vastetta täydelliseen ja asianmukaiseen (tavallisesti vähintään yhden vuoden hoito) beeta-interferonihoitojaksoon, jolloin potilailla oli ainakin 1 relapsi edeltävänä hoitovuonna ja ainakin 9 T2-hyperintensiivistä leesiota aivojen MK:ssä tai vähintään 1 Gd-tehostuva leesio, tai relapsien määrä jatkui muuttumattomana tai lisääntyi edellisenä vuonna kahteen edeltävään vuoteen verrattuna.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa TOPIC-tutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa 108 viikon ajan annettavaa teriflunomidin 7 mg:n ja 14 mg:n annoksia potilailla, joilla oli ensimmäinen kliininen myeliinikatotapahtuma (keski-ikä 32,1 vuotta). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika seuraavaan kliiniseen tapahtumaan (relapsi). Yhteensä 618 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 7 mg (n = 205) tai 14 mg (n = 216) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 197). Toisen kliinisen tapahtuman riski kahden vuoden aikana oli lumelääkettä saaneessa ryhmässä 35,9 % ja teriflunomidia 14 mg saaneessa ryhmässä 24,0 % (riskisuhde: 0,57, 95 %:n luottamusväli: 0,38–0,87, p = 0,0087). TOPIC-tutkimuksen tulokset vahvistivat teriflunomidin tehon aaltomaisessa multippliskleroosissa (mukaan lukien ensimmäinen kliininen myeliinikatotapahtuma varhaisessa aaltomaisessa multippliskleroosissa ja MRI-leesioiden disseminoituminen ajassa ja paikassa).

Teriflunomidin tehoa verrattiin ihon alle annetun interferoni beeta-1a:n (suositeltu annos 44 µg kolme kertaa viikossa) tehoon tutkimuksessa (TENERE), johon osallistui 324 satunnaistettua potilasta ja jossa hoidon minimikesto oli 48 viikkoa (maksimikesto 114 viikkoa). Hoidon epäonnistumisen vaara (vahvistettu relapsi tai pysyvä hoidon keskeytys, näistä ensin tapahtunut) oli ensisijainen päätetapahtuma. 22 potilaalla 111:stä (19,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi 14 mg:n teriflunomidiryhmässä. Syytä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (10,8 %), tehon puute (3,6 %), muut syyt (4,5 %) ja seurannasta pudonneet (0,9 %). 30 potilaalla 104:stä (28,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi ryhmässä, jossa annettiin ihon alle annettavaa interferoni beeta-1a:ta. Syytä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (21,2 %), tehon puute (1,9 %), muut syyt (4,8 %) ja huono sitoutuminen tutkimusohjelmaan (1 %). Teriflunomidin 14 mg:n vuorokausiannos ei ollut tilastollisesti ylivoimainen interferoni beeta-1a:han verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta: niiden potilaiden arvioitu prosenttimäärä, joilla esiintyi hoidon epäonnistuminen 96 viikon kohdalla, laskettuna Kaplan–Meierin menetelmällä, oli 41,1 % vs. 44,4 % (teriflunomidi 14 mg vs. interferoni beeta-1a -ryhmä, p = 0,595).

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Tutkimus EFC11759/TERIKIDS oli aaltomaista MS-tautia sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehty kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa annettavia teriflunomidiannoksia enintään 96 viikon ajan, minkä jälkeen toteutettiin avoin jatkovaihe. Teriflunomidiannoksia muutettiin niin, että altistus vastasi aikuisilla 14 mg:n annoksella saavutettavaa altistusta. Kaikilla tutkittavilla oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Neurologiset arvioinnit tehtiin seulonnan yhteydessä ja 24 viikon välein tutkimuksen päättymiseen asti sekä epäiltyjen relapsien vuoksi toteutetuilla ylimääräisillä käynneillä. Potilaat, joilla todettiin kliininen relapsi tai MK:ssa todettavaa voimakasta tautiaktiivisuutta eli vähintään 5 uutta tai laajenevaa T2-leesiota kahdessa peräkkäisessä kuvantamistutkimuksessa, siirrettiin ennen viikkoa 96 avoimeen jatkovaiheeseen aktiivisen hoidon saamisen varmistamiseksi. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen relapsiin satunnaistamisen jälkeen. Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin tai MK:ssa todettavaan voimakkaaseen tautiaktiivisuuteen sen mukaan, kumpi toteutui ensin, määriteltiin etukäteen herkkyysanalyysiksi, sillä siinä otetaan huomioon sekä kliiniset että magneettikuvauksella todettavat tilat, joiden perusteella tutkittavat voivat siirtyä tutkimuksen avoimeen vaiheeseen.

Yhteensä 166 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan teriflunomidia (n = 109) tai lumelääkettä (n = 57). Tutkimukseen ottamisen yhteydessä tutkittavien EDSS-pisteet olivat ≤ 5,5, ikä oli keskimäärin 14,6 vuotta, keskimääräinen paino oli 58,1 kg, taudin keskimääräinen kesto

diagnoosiajankohdasta oli 1,4 vuotta ja Gd-tehostuvia T1-leesioita oli lähtötilanteessa magneettikuvausta kohti keskimäärin 3,9. Kaikilla tutkittavilla oli aaltomainen MS-tauti, ja EDSS-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 1,5. Hoidon keskimääräinen kesto oli lumelääkkeen käytön yhteydessä 362 päivää ja teriflunomidin käytön yhteydessä 488 päivää. Siirtyminen kaksoissokkoutetusta vaiheesta avoimeen hoitoon MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden vuoksi oli odotettua yleisempää, ja sitä tapahtui yleisemmin ja aikaisemmin lumelääkeryhmässä kuin teriflunomidiryhmässä (26 % lumelääkeryhmässä ja 13 % teriflunomidiryhmässä).

Teriflunomidi pienensi kliinisen relapsin riskiä 34 % verrattuna lumelääkkeeseen, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,29$) (taulukko 2). Ennalta määritellyssä herkkyysanalyysissä teriflunomidi pienensi kliinisen relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden yhdistettyä riskiä tilastollisesti merkitsevästi, 43 %, verrattuna lumelääkkeeseen ($p = 0,04$) (taulukko 2).

Teriflunomidi vähensi merkitsevästi sekä uusien ja laajenevien T2-leesioiden määrää 55 %:lla kuvausta kohti ($p = 0,0006$) (34 % post hoc -analyysissä, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän mukaan, $p = 0,0446$), että Gd-tehostuvien T1-leesioiden määrää 75 %:lla kuvausta kohti ($p < 0,0001$) (taulukko 2).

Taulukko 2 – EFC11759/TERIKIDS-tutkimuksen kliiniset tulokset ja MK-tulokset

| EFC11759-tutkimus, ITT-populaatio | Teriflunomidi (N = 109) | Lumelääke (N = 57) |
|--|--|--|
| Kliiniset pääte tapahtumat | | |
| Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin Vahvistetun relapsin todennäköisyys (CI _{95 %}) viikolla 96 <i>Vahvistetun relapsin todennäköisyys (CI_{95 %}) viikolla 48</i> | 0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i> | 0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i> |
| Hasardisuhde (CI _{95 %}) | 0,66 (0,39; 1,11) [^] | |
| Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin tai MK:ssa todettavaan voimakkaaseen tautiaktiivisuuteen Vahvistetun relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden todennäköisyys (CI _{95 %}) viikolla 96 <i>Vahvistetun relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden todennäköisyys (CI_{95 %}) viikolla 48</i> | 0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i> | 0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i> |
| Hasardisuhde (CI _{95 %}) | 0,57 (0,37; 0,87)* | |
| Tärkeimmät magneettikuvauksen pääte tapahtumat | | |
| Uusien tai laajenevien T2-muutosten korjattu lukumäärä Arvio (CI _{95 %}) <i>Arvio (CI_{95 %}), post hoc -analyysi, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän suhteen</i> | 4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i> | 10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i> |
| Suhteellinen riski (CI _{95 %}) <i>Suhteellinen riski (CI_{95 %}), post hoc -analyysi, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän suhteen</i> | 0,45 (0,29; 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i> | |
| Gd-tehostuvien T1-leesioiden korjattu määrä Arvio (CI _{95 %}) | 1,90 (0,66; 5,49) | 7,51 (2,48; 22,70) |
| Suhteellinen riski (CI _{95 %}) | 0,25 (0,13; 0,51)*** | |
| [^] $p \geq 0,05$ verrattuna lumelääkkeeseen, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ Todennäköisyys perustui Kaplan–Meier-estimaattoriin, ja viikko 96 oli tutkimushoidon päättymisajankohta. | | |

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset teriflunomidin käytöstä MS-taudin hoidossa alle 10-vuotiailla lapsilla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mediaaniaika, jolloin saavutetaan suurimmat pitoisuudet plasmassa, on 1–4 tuntia toistuvan oraalisen teriflunomidiannoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on suuri (noin 100 %).

Ruualla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan.

Keskimääräisissä ennustetuissa farmakokineettisissä parametreissa, jotka on laskettu populaatiofarmakokinetiikka-analysistä käyttämällä terveiden vapaaehtoisten ja MS-tautipotilaiden tietoja, esiintyy hidas vakaan tilan pitoisuuden lähestyminen (ts. noin 100 päivää (3,5 kuukautta), ennen kuin saavutetaan 95 % vakaan tilan pitoisuudesta) ja arvioitu AUC-kertymissuhde on noin 34-kertainen.

Jakautuminen

Teriflunomidi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin (> 99 %), todennäköisesti albumiiniin, ja jakautuu pääasiassa plasmaan. Jakaantumistilavuus on 11 l yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Tämä on kuitenkin todennäköisesti aliarvio, sillä rotilla havaittiin runsasta jakaantumista elimiin.

Biotransformaatio

Teriflunomidi metaboloituu kohtalaisesti ja on ainoa plasmassa havaittava yhdiste. Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti oksidaatio. Toissijaisiin reitteihin liittyy oksidaatio, N-asetylaatio ja sulfaattikonjugaatio.

Eliminaatio

Teriflunomidi erittyy ruoansulatuskanavaan pääasiassa sapen kautta muuttumattomana vaikuttavana aineena ja todennäköisimmin suoraan eritymällä. Teriflunomidi on effluksitransportteri BCRP:n substraatti. BCRP voi olla osallisena suorassa eritymisessä. 21 päivän aikana 60,1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteiden (37,5 %) ja virtsan (22,6 %) kautta. Nopean kolestyramiinilla tapahtuvan elimistöstä poistamisen jälkeen ylimääräiset 23,1 % oli löydettävissä (suurin osa ulosteista). Kun käytettiin teriflunomidin PopPK-mallia terveisiin vapaaehtoihin ja MS-potilaisiin, farmakokineettisten parametrien yksilöllisen ennusteen perusteella mediaani- $t_{1/2z}$ oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen teriflunomidin kokonaispuhdistuma kehosta on 30,5 ml/h.

Nopeutettu elimistöstä poistaminen: kolestyramiini ja aktiivihiihi

Teriflunomidin poistumista verenkierrosta voidaan nopeuttaa antamalla kolestyramiinia tai aktiivihiihtä, mikä oletettavasti keskeyttää uudelleenimeytymisen suolistossa.

11 päivän pituisen elimistöstä poistamisen aikana mitatut teriflunomidipitoisuudet, kun potilas sai joko 8 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa tai 50 g aktiivihiihtä kaksi kertaa vuorokaudessa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen, ovat osoittaneet, että nämä hoitosuunnitelmat kiihdyttivät tehokkaasti teriflunomidin poistumista elimistöstä, mikä aiheutti yli 98 %:n laskun plasman teriflunomidipitoisuuksissa. Kolestyramiini toimi nopeammin kuin hiihi. Teriflunomidihoidon keskeytyksen ja kolme kertaa vuorokaudessa annetun 8 g:n kolestyramiiniannoksen jälkeen plasman teriflunomidipitoisuus pienenee 52 % päivän 1 lopussa, 91 % päivän 3 lopussa, 99,2 % päivän 7 lopussa ja 99,9 % päivän 11 lopussa. Valinta kolmen poistamistoinenpiteen välillä on tehtävä potilaan sietokyvyn mukaan. Jos 8 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty, voidaan käyttää 4 g:n kolestyramiiniannosta kolme kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää aktiivihiihtä (11 päivän ei tarvitse olla peräkkäisiä, ellei ole tarpeen pienentää plasman teriflunomidipitoisuutta nopeasti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus kasvaa suhteessa annokseen 7–14 mg:n teriflunomidin oraaliannoksen jälkeen.

Tiettyjen potilasryhmien ominaisuudet

Sukupuoli ja iäkkäät potilaat

Useita luontaisen vaihtelevuuden lähteitä tunnistettiin terveillä tutkimushenkilöillä ja MS-potilailla PopPK-analyysin perusteella: ikä, paino, sukupuoli, rotu ja albumiini- ja bilirubiiniarvot. Näiden vaikutukset ovat kuitenkin rajalliset ($\leq 31\%$).

Maksan toimintahäiriö

Lievällä ja keskivaikealla maksan toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö. Teriflunomidi on kuitenkin vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten toimintahäiriö

Vaikealla munuaisten toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla, joiden paino oli > 40 kg ja jotka saivat 14 mg kerran vuorokaudessa, altistukset vakaassa tilassa olivat samalla vaihteluvälillä kuin samaa annostusta saaneilla aikuispotilailla on havaittu.

Vakaassa tilassa todetuissa minimipitoisuuksissa oli suurta yksilöllistä vaihtelua, kuten aikuisillakin MS-potilailla on havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Toistuva teriflunomidin oraalinen anto hiirille, rotille ja koirille enintään 3, 6 ja 12 kuukauden ajan osoitti, että toksisuuden pääasialliset kohteet olivat luuydin, imukudokset, suuontelo/ruoansulatuskanava, lisääntymiselimet ja haima. Myös todisteita punasoluihin kohdistuvasta oksidatiivisesta vaikutuksesta havaittiin. Anemia, verihiutalemäärän lasku ja vaikutukset immuunijärjestelmään, kuten leukopenia, lymfopenia ja toissijaiset infektiot, liittyivät luuydin- ja/tai imukudosten vaurioitumiseen. Suurin osa vaikutuksista heijastaa yhdisteen perusvaikutustapaa (jakautuvien solujen estäminen). Eläimet ovat herkempiä teriflunomidin farmakologialle ja siten toksisuudelle kuin ihmiset. Tämän tuloksena eläinten toksisuutta havaittiin altistuksilla, jotka vastasivat ihmisten hoitotasoa tai olivat niitä pienempiä.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Teriflunomidi ei ollut mutageeninen *in vitro* tai klastogeeninen *in vivo*. *In vitro* havaitun klastogeenisuuden katsottiin olevan epäsuora vaikutus, joka liittyi nukleotidipoolien epätasapainoon DHODH-inhibition farmakologian vaikutuksesta. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti mutageenisuutta ja klastogeenisuutta *in vitro* mutta ei *in vivo*.

Todisteita karsinogeenisuudesta ei havaittu rotilla tai hiirillä.

Lisääntymistoksisuus

Vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ei ilmennyt huolimatta teriflunomidin vaikutuksista urosten lisääntymiselimiin, kuten vähentyneeseen siittiömäärään. Ulkoisia epämuodostumia ei havaittu niiden urosrottien jälkeläisillä, jotka saivat teriflunomidia ennen paritumista hoitamattomien naarasrottien

kanssa. Teriflunomidi oli alkio- ja teratogeeninen rotille ja kaniineille ihmisen terapeuttisilla annoksilla. Jälkeläisiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin myös, kun teriflunomia annettiin raskaana oleville rotille raskauden ja imetyksen aikana. Miesten teriflunomidin kautta välittämän alkio- tai sikiötoksisuuden vaara katsotaan pieneksi. Hoidetun potilaan siemennesteen kautta aiheutuvan arvioitun naisten plasma-altistuksen odotetaan olevan 100 kertaa pienempi kuin plasma-altistuksen 14 mg:n suun kautta otetun teriflunomidiannoksen jälkeen.

Toksisuus nuorilla yksilöillä

Nuorilla rotilla, jotka saivat teriflunomia suun kautta 7 viikon ajan vieroituksesta sukukypsyyteen asti, ei todettu kasvuun, fyysiseen tai neurologiseen kehitykseen, oppimiseen, muistiin, lokomotoriseen aktiivisuuteen, sukupuolikehitykseen eikä hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia. Havaittuja haittavaikutuksia olivat anemia, lymfaattisen reaktiivisuuden väheneminen, annosriippuvaisesti heikentynyt T-soluista riippuvainen vasta-ainevaste ja IgM- ja IgG-pitoisuuksien huomattava pieneneminen. Nämä havainnot vastasivat yleisesti aikuisilla rotilla tehtyjen toistuvien annosten toksisuutta määrittävien tutkimusten löydöksiä. Nuorilla rotilla kuitenkin todettiin B-solujen lisääntymistä, jota ei todettu aikuisilla rotilla. Tämän eron merkitystä ei tunneta, mutta muutoksen todettiin olevan täysin palautuva, kuten useimpien muidenkin löydösten. Koska eläimet ovat erittäin herkkiä teriflunomidille, nuorten rottien altistus oli pienempi kuin lasten ja nuorten altistus käytettäessä ihmisille suositeltua enimmäisannosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
selluloosa, mikrokiteinen (E460)
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
hydroksipropyyliselluloosa (E463)
magnesiumstearaatti (E407B)
kolloidinen, vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
indigokarmiini alumiinilakka (E132)
triasetiini (E1518)
laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-PVC/alumiini/OPA-läpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24 D24PPT3
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40374

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clefirem 14 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 14 mg teriflunomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 91 mg laktos (som monohydrat). För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Blekt blåfärgade, runda, cirka 7,1 mm i diameter, bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clefirem är indicerat för behandling av vuxna och barn från 10 år och äldre, som väger >40 kg, 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

Vuxna och barn från 10 år och äldre, som väger >40 kg

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

De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan mat.

Särskilda populationer

Äldre population

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population (under 10 års ålder)

Säkerheten och effekten av teriflunomid hos barn under 10 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

De filmdragerade tablettorna är avsedda för peroral användning. Tablettorna ska sväljas hela med lite vatten. Tabletten ska inte delas, krossas eller tuggas, eftersom det kan påverka mängden absorberat läkemedel.

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. förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

Före behandling

Innan behandling med teriflunomid sätts in ska följande utvärderas:

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

Under behandling

Under behandlingen med teriflunomid ska följande övervakas:

- Blodtryck
 - Kontrollera regelbundet
- Alaninaminotransferas/serum glutamat pyruvat transaminas (ALAT/SGPT)
 - Leverenzymvärdena ska utvärderas minst var fjärde vecka under de första sex månaderna av behandlingen och regelbundet därefter.
 - Överväg ytterligare monitorering när teriflunomid ges till patienter med konstaterad

- leversjukdom, ges tillsammans med andra potentiellt levertoxiska läkemedel eller enligt kliniska tecken och symtom, exempelvis oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin. Leverenzymvärdena ska utvärderas varannan vecka under de sex första behandlingsmånaderna och därefter minst var åttonde vecka under minst två år från behandlingens början.
- Vid ALAT (SGPT)-förhöjningar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) måste uppföljning ske veckovis.
 - Fullständig blodstatus ska utföras baserat på kliniska tecken och symtom (t.ex. infektioner) under behandlingen.

Accelererad elimineringsprocedur

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

Leverpåverkan

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

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

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

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

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

Hypoproteinemi

Eftersom teriflunomid binder 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 teriflunomid ska senareläggas hos patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats.

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av allvarliga infektioner med teriflunomid (se avsnitt 4.8). Fall av herpesvirusinfektioner, inklusive oral herpes och herpes zoster, har rapporterats med teriflunomid (se avsnitt 4.8). Det har även förekommit allvarliga herpesinfektioner inklusive meningoencefalit och disseminerad herpesinfektion. De kan inträffa när som helst under behandlingen. Baserat på den immunomodulerande effekten av teriflunomid ska, om en patient utvecklar en allvarlig infektion, avbrytande av behandlingen med Clefirem 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 Clefirem ska instrueras om att rapportera symtom på infektion till läkare. Patienter med aktiv akut eller kronisk infektion ska inte påbörja behandling med Clefirem förrän infektionen åtgärdats. Säkerheten vid behandling med teriflunomid är okänd hos personer med latent tuberkulosinfektion, eftersom tuberkulosscreening inte har utförts systematiskt under de kliniska studierna. Patienter som testats positivt vid tuberkulosscreening ska behandlas enligt sedvanlig medicinsk praxis före behandling.

Reaktioner i andningsvägarna

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

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

Hematologiska effekter

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

Hos patienter med redan befintlig anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni, samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller personer som löper risk för benmärgssuppression är risken för hematologisk påverkan ökad. Om hematologisk påverkan inträffar ska proceduren för accelererad eliminering (se ovan) övervägas, för att minska plasmanivåerna av teriflunomid. Vid fall av allvarliga hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, måste Clefirem och eventuell samtidig myelosuppressiv behandling avbrytas och en procedur för accelererad eliminering av teriflunomid bör övervägas.

Hudreaktioner

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

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

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

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati har observerats hos patienter som behandlats med Clefirem (se avsnitt 4.8). De flesta patienter förbättrades när Clefirem 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 Clefirem utvecklar bekräftad perifer neuropati, bör utsättning av Clefirem-behandlingen och utförande av accelererad elimineringsprocedur övervägas.

Vaccinering

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

Immunosuppressiva eller immunomodulerande behandlingar

Då leflunomid är moderssubstanten 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 i 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 Clefirem

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

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 Clefirem 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 Clefirem, 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 Clefirem. Det kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och försiktighet är därför indicerat.

Interferens vid bestämning av nivåerna av joniserat kalcium

Mätningen av nivåerna av joniserat kalcium kan visa på falskt sänkta värden under behandling med leflunomid och/eller teriflunomid (som är en aktiv metabolit av leflunomid) beroende på den typ av analysator som används vid mätning av joniserat kalcium (t.ex. blodgasanalysator). Därför bör man

ifrågasätta rimligheten i observerade sänkta nivåer av joniserat kalcium hos patienter som behandlas med leflunomid eller teriflunomid. Om mätningarna är tvivelaktiga rekommenderas att man fastställer den totala koncentrationen av albuminkorrigerat serumkalcium.

Pediatrik population

Pankreatit

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

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med teriflunomid

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

Potenta cytokrom P450 (CYP)- och transportörinducerare

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

Kolestyramin eller aktivt kol

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

Teriflunomids farmakokinetiska interaktioner med andra substanser

Effekt av teriflunomid på CYP2C8-substrat: repaglinid

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

Effekten av teriflunomid på orala preventivmedel: 0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel

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

Effekt av teriflunomid på CYP1A2-substrat: koffein

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

Effekt av teriflunomid på warfarin

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

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

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 (OATP1B1/B3)-substrat

En ökning av genomsnittligt rosuvastatin C_{\max} och AUC (2,65- respektive 2,51-faldig) förelåg efter upprepade doser av teriflunomid. Denna ökning av plasmarosuvastatinexponeringen hade emellertid inga uppenbara effekter på HMG-CoA reduktasaktiviteten. För rosuvastatin rekommenderas en dosreduktion med 50 % vid samtidig administrering med teriflunomid. För andra substrat av BCRP (t.ex. metotrexat, toptecan, 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 embryo/fostertoxicitet till följd av teriflunomidbehandling hos manlig partner anses vara låg (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 ska använda effektiva preventivmedel under och efter behandling, så länge plasmakoncentrationen av teriflunomid är över 0,02 mg/l. Under denna period ska kvinnorna diskutera eventuella planer på att sluta med eller byta ut preventivmedlet med behandlande läkare. Flickor

och/eller föräldrar/vårdnadshavare till flickor ska informeras om behovet av att kontakta behandlande läkare så snart flickan som får Clefirem-behandling får sin menstruation. Nya kvinnliga patienter som är fertila ska ges råd kring preventivmedel och eventuell risk för fostret. Remiss till gynekolog bör övervägas.

Patienten ska uppmanas att, om menstruationen är försenad eller om det finns andra orsaker att misstänka graviditet, avsluta Clefirem-behandlingen och omedelbart informera läkaren och göra ett graviditetstest. Om det är positivt måste läkaren och patienten diskutera risken med en fortsatt graviditet. Det är möjligt att en snabb sänkning av blodnivån av teriflunomid kan minska risken för fostret, genom att omedelbart när menstruationen är försenad sätta in den accelererade elimineringsproceduren som beskrivs nedan.

För kvinnor som behandlas med teriflunomid och som önskar bli gravida ska läkemedlet sättas ut och en accelererad elimineringsprocedur rekommenderas för att snabbare nå en koncentration under 0,02 mg/l (se nedan).

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

Ytterligare upplysningar om provtagning kan erhållas från innehavaren av godkännandet för försäljning eller lokalt ombud (se avsnitt 7).

Accelererad elimineringsprocedur

Efter utsättande av behandlingen med teriflunomid:

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

Teriflunomid utvärderades hos sammanlagt 2 267 patienter som exponerats för teriflunomid (1 155 för teriflunomid 7 mg och 1 112 för teriflunomid 14 mg) en gång dagligen med en medianduration på cirka 672 dagar i fyra placebokontrollerade studier (1 045 och 1 002 patienter för teriflunomid 7 mg respektive 14 mg) samt en aktiv jämförande studie (110 patienter i var och en av teriflunomid-behandlingsgrupperna) på vuxna patienter med skovvis förloppande former av MS (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Klassificering av organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|----------------|---|---|-----------|------------------|---------------------|
| Infektioner och infestationer | | Influensa, Övre luftvägs- infektion, Urinvägs- infektion, Bronkit, Sinusit, Faryngit, Cystit, Viral gastroenterit, Herpesvirusi nfektioner ^b , Tandinfektion, Laryngit, Tinea pedis | Allvarliga infektioner inklusive sepsis ^a | | | |
| Blodet och lymfsystemet | | Neutropeni ^b , Anemi | Mild trombocytopeni (blodplättar <100 g/l) | | | |

| Klassificering av organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|---|--------------|------------------|---------------------------------|
| Immunsystemet | | Milda allergiska reaktioner | Överkänslighetsreaktioner (omedelbara eller fördröjda) inklusive anafylaxi och angioödem | | | |
| Psykiatriska tillstånd | | Ångest | | | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Parestesier, Ischias, Karpaltunnelsyndrom | Hyperestesi, Neuralgi, Perifer neuropati | | | |
| Hjärtat | | Palpitationer | | | | |
| Blodkärl | | Hypertoni ^b | | | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Interstitiell lungsjukdom | | | Pulmonell hypertension |
| Magtarmkanalen | Diarré, Illamående | Pankreatit ^{b,c} , Smärta i bukens övre del, Kräkningar, Tandvärk | Stomatit, Kolit | | | |
| Lever och gallvägar | Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^b | Förhöjt gamma-glutamyltransferas ^b (GGT), Förhöjt aspartataminotransferas ^b | | Akut hepatit | | Läkemedels-inducerad leverskada |
| Metabolism och nutrition | | | Dyslipidemi | | | |
| Hud och subkutan vävnad | Alopeci | Hudutslag, Akne | Nagelsjukdomar, Psoriasis (inklusive pustulär psoriasis) ^{a,b} , Allvarliga hudreaktioner ^a | | | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Muskuloskeletal smärta, Myalgi, Artralgi | | | | |

| Klassificering av organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|---|------------------------|-----------|------------------|---------------------|
| Njurar och urinvägar | | Pollakiuri | | | | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | Menorragi | | | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Smärta, Asteni ^a | | | | |
| Undersökningar och provtagningar | | Viktnedgång, Minskat antal neutrofiler ^b , Minskat antal vita blodkroppar ^b , Förhöjt kreatinin-fosfokinas i blodet | | | | |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | | | Post-traumatisk smärta | | | |

a: se nedanstående detaljerade beskrivning

b: se avsnitt 4.4

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Alopeci

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

Leverpåverkan

Under de placebokontrollerade studierna i vuxna patienter upptäcktes följande:

| Förhöjt ALAT (baserat på laboratorie data) jämfört med utgångsläget - Säkerhetspopulation i placebokontrollerade studier | | |
|---|----------------------------|---|
| | Placebo (N=997) | Teriflunomid 14 mg (N=1 002) |
| >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 och TBILI >2 ULN | 5/994 (0,5 %) | 3/999 (0,3 %) |

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

Effekter på blodtrycket

I de placebokontrollerade studierna i vuxna patienter fastställdes följande:

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

Infektioner

I placebokontrollerade studier i vuxna patienter observerades ingen ökning av allvarliga infektioner med 14 mg teriflunomid (2,7 %) jämfört med placebo (2,2 %). Allvarliga opportunistiska infektioner inträffade hos 0,2 % i vardera gruppen. Allvarliga infektioner inklusive sepsis, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter lansering.

Hematologiska effekter

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

Perifer neuropati

I placebokontrollerade studier i vuxna patienter rapporterades perifer neuropati, inklusive både polyneuropati och mononeuropati (t.ex. karpaltunnelsyndrom) oftare hos patienter som fick teriflunomid än hos patienter som fick placebo. I de pivotala placebokontrollerade studierna var incidensen av perifer neuropati som bekräftades med nervledningsstudier 1,9 % (17 patienter av 898) för 14 mg teriflunomid, jämfört med 0,4 % (4 patienter av 898) för placebo. Behandlingen avbröts hos 5 patienter med perifer neuropati 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 marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Asteni

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

Psoriasis

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

Gastrointestinala störningar

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

Pediatrisk population

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

Följande biverkningar rapporterades oftare hos barn än hos vuxna patienter:

- Alopeci rapporterades hos 22,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 12,3 % i placebogruppen.
- Infektioner rapporterades hos 66,1 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 45,6 % i placebogruppen. Nasofaryngit och övre luftvägsinfektion rapporterades oftare hos patienterna behandlade med teriflunomid.
- CPK-ökning rapporterades hos 5,5 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 0 % i placebogruppen. Majoriteten av fallen förknippades med dokumenterad fysisk träning.
- Parestesi rapporterades hos 11,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 1,8 % i placebogruppen.
- Magsmärta rapporterades hos 11,0 % av patienterna som behandlades med teriflunomid jämfört med 1,8 % i placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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: Immunsuppressiva medel, Dihydroorotat dehydrogenas (DHODH) inhibitorer, ATC-kod: L04AK02

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Immunsystemet

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

Potential att förlänga QT-intervallet

I en placebokontrollerad grundlig QT-studie som utfördes på friska försökspersoner visade teriflunomid, vid genomsnittliga steady state-koncentrationer, inte någon potential för att förlänga QTcF-intervallet jämfört med placebo: den längsta tidsmatchade genomsnittliga skillnaden mellan teriflunomid och placebo var 3,45 ms, och den övre gränsen för 90 % KI (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 teriflunomid påvisades i två placebokontrollerade studier, TEMSO- och TOWER-studien, som utvärderade dagliga doser (en gång om dagen) med 7 mg och 14 mg teriflunomid till vuxna patienter med RMS.

Sammanlagt 1 088 patienter med RMS randomiserades i TEMSO till att få 7 mg (n=366) eller 14 mg (n=359) teriflunomid eller placebo (n=363) under 108 veckor. Alla patienterna hade en definitiv MS-diagnos (baserat på McDonalds kriterier (2001)) med ett skovvist kliniskt förlopp, med eller utan

progression, och hade upplevt minst ett skov under året före prövningen eller minst 2 skov under de närmaste 2 åren före prövningen. Vid studiens start hade patienterna $\leq 5,5$ poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Den genomsnittliga åldern i studiepopulationen var 37,9 år. Majoriteten av patienterna hade skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) (91,5 %), medan en subgrupp av patienterna hade sekundär progressiv multipel skleros (4,7 %) eller progressiv multipel skleros med skov (3,9 %). Genomsnittligt antal skov året innan studieinklusionen var 1,4 och gadoliniumladdande lesioner sågs hos 36,2 % av patienterna vid studiens start (baseline). Medianen för EDSS-poäng vid studiestart var 2,50; 249 patienter (22,9 %) hade EDSS-poäng $>3,5$ vid studiens start. Genomsnittlig sjukdomsduration efter de första symtomen var 8,7 år. En majoritet av patienterna (73 %) hade inte erhållit sjukdomsmodifierande behandling de närmaste 2 åren före inträdet i studien. Resultaten av studien framgår av tabell 1.

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

Sammanlagt 1 169 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 beträffande 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 | Placebo | Teriflunomid 14 mg | Placebo |
| N | 358 | 363 | 370 | 388 |
| Kliniskt resultat | | | | |
| Årlig skovfrekvens | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| <i>Riskdifferens (KI_{95%})</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 (KI_{95%})</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 (KI_{95%})</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 (KI_{95%})</i> | 0,75 (0,50, 1,11) | | 0,84 (0,53, 1,33) | |
| MRT-effektmått | | | | |
| Förändring i BOD _{vecka 108} ⁽¹⁾ | 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 |
| Förändring i förhållande till placebo (KI _{95%}) | -0,80 (-1,20, -0,39) □□□□ | | |
| Antal unika aktiva lesioner per scanning | 0,75 | 2,46 | |
| Förändring i förhållande till placebo (KI _{95%}) | 69 %, (59 %; 77 %) □□□□ | | |

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

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

Effekten hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

En bestående behandlingseffekt på skov och tid till 3 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning observerades hos en subgrupp av patienter i TEMSO (n=127) med hög sjukdomsaktivitet. Beroende på studiens design definierades hög sjukdomsaktivitet som 2 eller flera skov inom ett år och med en eller flera Gd-förstärkta lesioner vid MRT av hjärnan. Ingen liknande subgruppsanalys utfördes i TOWER, eftersom inga MRT data hade erhållits.

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

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

Teriflunomids effektivitet jämfördes med effektiviteten av 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

Barn och ungdomar (10 till 17 år)

EFC11759/TERIKIDS-studien var en internationell dubbelblind, placebokontrollerad studie i barn i åldrarna 10 till 17 år med skovvis förlöpande MS, som utvärderade behandling med teriflunomid en gång dagligen (justerad för att uppnå samma exponering som dosen 14 mg i vuxna) i upp till 96 veckor följt av en öppen förlängning av studien. Alla patienter hade minst haft 1 skov inom 1 år eller minst 2 skov inom 2 år före studien. Neurologiska utvärderingar gjordes inför studien och var 24:e vecka under studiens gång, samt vid ej schemalagda besök vid misstänkta återfall. Patienter med

ett skov eller hög MRT-aktivitet på minst 5 nya eller förstörade T2-lesioner vid två efterföljande undersökningar fick övergå till den öppna delen av studien före vecka 96, för att säkerställa att patienter fick aktiv behandling. Det primära effektmåttet var tid till första kliniska återfall (skov) efter randomiseringen. Det som inträffade först av tid till första bekräftade skov eller hög MRT-aktivitet, var fördefinierat som ett känslighetstest eftersom kvalificering till den öppna delen innefattade både klinisk status och MRT-status.

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

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

Teriflunomid minskade signifikant antalet nya och förstörade T2-lesioner per mätning med 55 % ($p=0,0006$) (post-hoc-analys även justerad för T2-nivå vid studiestart: 34 %, $p=0,0446$), och antal gadoliniumladdande T1-lesioner per mätning med 75 % ($p<0,0001$) (tabell 2).

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

| EFC11759 ITT-population | Teriflunomid (N=109) | Placebo (N=57) |
|--|---|--|
| Kliniska effektmått | | |
| Tid till första bekräftade klinisk episod (skov), Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov vecka 96 <i>Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov vecka 48</i> | 0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i> | 0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i> |
| Hazard ratio (95 % KI) | 0,66 (0,39, 1,11) [^] | |
| Tid till första bekräftade skov eller hög MRT-aktivitet, Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov eller hög MRT-aktivitet vecka 96 <i>Sannolikhet (95 % KI) för bekräftat skov eller hög MRT-aktivitet vecka 48</i> | 0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i> | 0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i> |
| Hazard ratio (95 % KI) | 0,57 (0,37, 0,87) [*] | |
| Huvudsakliga MRT-effektmått | | |
| Justerat antal nya eller förstörade T2-lesioner, Estimat (95 % KI) <i>Estimat (95 % KI), post-hoc-analys även justerad för baslinje-T2- mått</i> | 4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i> | 10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i> |
| Relativ risk (95 % KI) Relativ risk (95 % KI), <i>post-hoc-analys även justerad för baslinje-T2- mått</i> | 0,45 (0,29, 0,71) □ □ <i>0,67 (0,45, 0,99)[*]</i> | |
| Justerat antal T1 gadoliniumladdande lesioner, Estimat (95 % KI) | 1,90 (0,66, 5,49) | 7,51 (2,48, 22,70) |

| | |
|---|----------------------|
| Relativ risk (95 % KI) | 0,25 (0,13, 0,51)*** |
| ^p≥0,05 jämfört med placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Sannolikhet baserades på Kaplan-Meier-skattning och vecka 96 slutet på studiebehandlingen. | |

Europeiska läkemedelsmyndigheten har frångått skyldigheten att skicka in studieresultat för teriflunomid för barn från födseln upp till 10 år vid behandling av 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 hydrolysis, med oxidering som ett mindre betydelsefullt sätt. Sekundära vägar omfattar oxidering, N-acetylering och sulfatkonjugering.

Eliminering

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

Accelererad elimineringsprocedur: kolestyramin och aktivt kol

Elimineringen av teriflunomid från cirkulationen kan accelereras genom administrering av kolestyramin eller aktivt kol, förmodligen genom att avbryta återabsorptionsprocesserna på tarmnivå. Teriflunomidkoncentrationerna, som mättes under en 11-dagars procedur för att accelerera teriflunomidelimineringen med antingen 8 g kolestyramin tre gånger dagligen, 4 g kolestyramin tre gånger dagligen eller 50 g aktivt kol två gånger dagligen efter avslutad teriflunomidbehandling, har visat att dessa regimer var effektiva och ledde till över 98 % minskning av plasmakoncentrationerna av teriflunomid, där kolestyramin var snabbare än kol. Efter utsättning av teriflunomid och administrering av 8 g kolestyramin tre gånger dagligen var plasmakoncentrationen av teriflunomid reducerad med

52 % i slutet av dag 1, 91 % i slutet av dag 3, 99,2 % i slutet av dag 7 och 99,9 % i slutet av dag 11. Valet mellan de tre elimineringsprocedurerna ska baseras på patientens tolerabilitet. Om kolestyramin 8 g tre gånger dagligen inte tolereras väl kan kolestyramin 4 g tre gånger om dagen användas. Alternativt kan aktivt kol användas (de 11 dagarna behöver inte vara i följd såvida det inte finns behov av att snabbt minska plasmakoncentrationen av teriflunomid).

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Egenskaper för vissa patientgrupper

Kön och äldre

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

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter med kroppsvikt på >40 kg som behandlades med 14 mg en gång dagligen var steady state-nivåerna liknande dem som ses hos vuxna som behandlats med samma dosering. Observerade steady state-dalvärden var mycket varierande mellan individer, vilket också observerats hos vuxna MS-patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad dos-toxicitet

Upprepad oral administrering av teriflunomid till möss, råttor och hundar i upp till 3, 6 respektive 12 månader visade att de största toxicitetsmålen var benmärgen, lymforganen, munhålan/magtarmkanalen, reproduktionsorganen och bukspottkörteln. Tecken på oxidativ effekt på röda blodkroppar observerades också. Anemi, minskat antal blodplättar och effekter på immunsystemet, inklusive leukopeni, lymfopeni och sekundära infektioner var relaterade till effekterna på benmärgen och/eller lymforganen. Den största delen av effekterna återspeglar substansens grundläggande verkningsmekanism (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.

Genotoxisk och karcinogen potential

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.

Reproduktionstoxicitet

Fertiliteten var opåverkad hos råttor trots teriflunomids negativa effekter på de manliga reproduktionsorganen, inklusive minskat antal spermier. Det förekom inga yttre missbildningar på avkomman till 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 embryo/fostertoxicitet till följd av teriflunomidbehandling hos manlig partner anses vara låg. Den uppskattade plasmaexponeringen hos kvinnan via sädesvätskan från en behandlad patient förväntas vara 100 gånger lägre än plasmaexponeringen efter 14 mg teriflunomid peroralt.

Juvenil toxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
majsstärkelse
cellulosa, mikrokristallin (E460)
natriumstärkelseglykolat (typ A)
hydroxypropylcellulosa (E463)
magnesiumstearat (E407B)
kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering

hypromellos
titandioxid (E171)
indigokarmin aluminiumlack (E132)
triacetin (E1518)
laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium - PVC/aluminium/OPA-blister i kartonger med 28 eller 84 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24 D24PPT3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40374

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.09.2024