

 27. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Theditrax, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32631

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Theditrax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14 mg teriflunomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 66.87 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Svagt gul til pastelgul femkantet 7,5 mm filmovertrukket tablet med dimensionerne 7,3 ± 0,2 mm i diameter og 3,8±0,5 mm i tykkelse, indgraveret med "14" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Theditrax er indiceret til behandling af voksne patienter og pædiatriske patienter i alderen 10 år og derover med recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS).

(Se pkt. 5.1 for vigtig information om de populationer, for hvilke effekt er fastslået).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør indledes og superviseres af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Dosering

*Voksne*

Til voksne er den anbefalede dosis af teriflunomid 14 mg én gang dagligt.

*Pædiatrisk population (10 år og derover)*

Til pædiatriske patienter (10 år og derover) er den anbefalede dosis afhængig af kropsvægten:

* Pædiatriske patienter med en kropsvægt på >40 kg: 14 mg én gang dagligt.
* Pædiatriske patienter med en kropsvægt på ≤40 kg: andre lægemidler, der indeholder teriflunomid af forskellig styrke, er egnede til børn og unge på 10 år og derover med en kropsvægt lig med eller under 40 kg; Spørg din læge eller apoteket om tilgængeligheden af teriflunomid tabletter af andre styrker.

Pædiatriske patienter, som når en stabil kropsvægt på over 40 kg, bør skiftes til 14 mg én gang dagligt.

Theditrax 14 mg filmovertrukne tabletter er ikke egnede til pædiatriske patienter med en kropsvægt ≤ 40 kg.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

Særlige populationer

*Ældre*

Theditrax skal anvendes med forsigtighed hos patienter på 65 år og derover på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let, moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion, som ikke er i dialyse.

Patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, som er i dialyse, er ikke blevet evalueret. Derfor frarådes brugen af teriflunomid i denne population (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Teriflunomid er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population (under 10 år)*

Teriflunomids sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

De filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, som ikke anvender pålidelig antikonception under behandlingen med teriflunomid og efterfølgende, så længe plasmaniveauet er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.6).

Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

Patienter med svær immundefekt, f.eks. erhvervet immundefekt syndrom (AIDS).

Patienter med alvorligt nedsat knoglemarvsfunktion eller signifikant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni.

Patienter med svær, aktiv infektion (se pkt. 4.4).

Patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, som er i dialyse, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe.

Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Monitorering

*Før behandling*

Før behandlingen med teriflunomid startes, skal følgende vurderes:

* Blodtryk
* Alanin-aminotransferase/serum glutamopyruvat transferase (ALAT/SGPT)
* Komplet blodcelletælling inklusive differentialtælling og trombocyttal.

*Under behandling*

Under behandlingen med teriflunomid skal følgende kontrolleres:

* Blodtryk
* Kontrolleres med regelmæssige mellemrum
* Alanin-aminotransferase/serum glutamopyruvat transferase (ALAT/SGPT)
* Leverenzymer skal kontrolleres mindst hver fjerde uge de første seks måneder af behandlingen og derefter med jævne mellemrum.
* Overvej yderligere monitorering når Theditrax gives til patienter med eksisterende leverlidelser, gives med andre potentielt hepatotoksiske lægemidler eller efter behov i henhold til kliniske tegn og symptomer som f.eks. uforklarlig kvalme, opkastning, abdominalsmerter, træthed, anoreksi eller gulsot og/eller mørkfarvet urin. Leverenzymer skal kontrolleres hver anden uge i løbet af de første 6 måneder af behandlingen og mindst hver 8. uge derefter i mindst 2 år fra initiering af behandling.
* Ved ALAT (SGPT)- stigninger > 2-3 gange den øvre normalgrænse, skal monitorering foretages ugentligt.
* Komplet blodtælling skal udføres på grundlag af på kliniske tegn og symptomer (f.eks. infektioner) under behandlingen.

Accelereret eliminationsprocedure

Teriflunomid elimineres langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure tager det i gennemsnit 8 måneder at nå en plasmakoncentration på under 0,02 mg/l, men på grund af individuelle forskelle i clearance af stoffet kan det tage op til 2 år. En accelereret eliminationsprocedure kan anvendes på et hvilket som helst tidspunkt efter seponeringen af teriflunomid (se pkt. 4.6 og 5.2 for detaljer ved proceduren).

Leverpåvirkning

Forhøjede leverenzymer er blevet observeret hos patienter, der fik teriflunomid (se pkt. 4.8). Denne forhøjelse opstod for det meste inden for de første 6 måneder af behandlingen.

Der er observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade (DILI), i nogle tilfælde livstruende, under behandling med teriflunomid. De fleste tilfælde af DILI debuterede flere uger eller flere måneder efter initiering af behandling med teriflunomid, men DILI kan også forekomme ved langvarig brug.

Risikoen for forhøjede leverenzymer og DILI ved behandling med teriflunomid kan være højere hos patienter med eksisterende leverlidelse, samtidig behandling med andre hepatotoksiske lægemidler og/eller indtag af store mængder alkohol. Patienterne skal derfor overvåges nøje for tegn og symptomer på leverskade.

Teriflunomid skal seponeres og accelereret eliminationsprocedure overvejes, hvis der er mistanke om leverskade. Hvis leverenzymstigning (> 3 gange den øvre normalgrænse (ULN)) bekræftes skal teriflunomidbehandling seponeres.

I tilfælde af seponering skal levertests fortsættes indtil normalisering af transaminaseniveauer.

Hypoproteinæmi

Eftersom teriflunomid er stærkt proteinbundet, og da bindingen er afhængig af albuminkoncentrationen, forventes det, at plasmakoncentrationen af ubundet teriflunomid øges hos patienter med hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom. Teriflunomid må ikke bruges til patienter med svær hypoproteinæmi.

Blodtryk

Forhøjet blodtryk kan forekomme under behandling med teriflunomid (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal kontrolleres, før behandling med teriflunomid påbegyndes og periodisk derefter. Forhøjet blodtryk skal behandles passende før og under behandlingen med teriflunomid.

Infektioner

Initiering af behandling med teriflunomid skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion, indtil infektionen er ophørt.

I placebokontrollerede studier observeredes alvorlige infektioner ikke hyppigere i teriflunomid-gruppen (se pkt. 4.8).

Tilfælde af herpesvirusinfektioner, herunder oral herpes og herpes zoster, er rapporteret ved teriflunomid (se pkt. 4.8), hvor nogle er alvorlige, herunder herpetisk meningoencephalitis og spredning af herpes. De kan opstå når som helst under behandlingen. På grund af teriflunomids immunmodulerende effekt skal det dog overvejes at seponere Theditrax, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, og fordele og risici bør vurderes på ny, før behandlingen genoptages. På grund af den lange halveringstid kan accelereret udvaskning med colestyramin eller aktivt kul overvejes.

Patienter, der får Theditrax, skal informeres om at rapportere symptomer på infektioner til en læge. Patienter med aktive akutte eller kroniske infektioner bør ikke påbegynde behandling med Theditrax, før infektionen/infektionerne er ophørt.

Teriflunomids sikkerhed hos personer med latent tuberkulose kendes ikke, eftersom der ikke blev udført systematisk screening for tuberkulose i de kliniske studier. Patienter, der testes positive i en tuberkulosescreening, skal behandles i henhold til gældende retningslinjer før behandling.

Luftvejsreaktioner

Interstitiel lungesygdom (ILD) såvel som pulmonal hypertension har været rapporteret med teriflunomid efter markedsføring.

Risikoen er muligvis øget hos patienter med ILD i anamnesen.

ILD kan forekomme akut når som helst under behandlingen med variabel klinisk præsentation. ILD kan være dødelig. Ny indtræden eller forværring af lungerelaterede symptomer som f.eks. persisterende hoste og dyspnø kan være en grund til at seponere behandlingen og efter behov iværksætte yderligere undersøgelser. Hvis seponering af lægemidlet er nødvendigt bør påbegyndelse af accelereret eliminationsprocedure overvejes.

Hæmatologiske virkninger

Et gennemsnitligt fald i antallet af hvide blodlegemer på mindre end 15 % i forhold til *baseline* er blevet observeret (se pkt. 4.8). For en sikkerheds skyld skal der foreligge en nyere komplet blodtælling inklusive differentialtælling og trombocyttal før igangsættelse af behandling, og blodtallet skal kontrolleres under behandlingen på baggrund af kliniske tegn og symptomer (f.eks. infektioner).

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni og/eller trombocytopeni og hos patienter med nedsat knoglemarvsfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, skal den accelererede eliminationsprocedure (se ovenfor) overvejes for at reducere plasma-teriflunomid.

I tilfælde af alvorlige hæmatologiske reaktioner, herunder pancytopeni, skal Theditrax og anden samtidig behandling med myelosuppressive lægemidler seponeres, og den accelererede eliminationsprocedure for teriflunomid overvejes.

Hudreaktioner

Tilfælde af alvorlige hudreaktioner, undertiden dødelige, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret ved behandling med Theditrax.

Hvis der observeres hud- og/eller slimhindereaktioner (ulcerøs stomatitis), der giver anledning til mistanke om svære, generaliserede hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) eller lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer), skal teriflunomid og eventuelle andre tilsvarende behandlinger seponeres, og en accelereret eliminationsprocedure øjeblikkeligt indledes. I sådanne tilfælde må patienten ikke på ny eksponeres for teriflunomid (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret om ny forekomst af psoriasis (herunder pustuløs psoriasis) og forværring af eksisterende psoriasis ved behandling med teriflunomid. Seponering af behandlingen og iværksættelse af en accelereret eliminationsprocedure kan overvejes, idet der skal tages hensyn til patientens sygdom og anamnese.

Perifer neuropati

Der er rapporteret perifer neuropati hos patienter i behandling med Theditrax (se pkt. 4.8). De fleste patienter kom i bedring efter seponering af Theditrax. Der var dog en stor variation i, hvorledes patienterne kom sig. Hos nogle patienter forsvandt neuropatien, mens andre patienter havde vedvarende symptomer.

Hvis perifer neuropati diagnosticeres hos en patient i behandling med Theditrax, bør det overvejes at seponere Theditrax og iværksætte den accelererede eliminationsprocedure.

Vaccination

To kliniske studier har vist, at vaccination med inaktiveret neoantigen (første vaccination) eller ny dosis med antigen (re-eksponering) under behandling med Theditrax var sikker og effektiv. Vaccination med levende, svækkede vacciner kan indebære en risiko for infektion og bør derfor undgås.

Immunsuppressive og immunmodulerende behandlinger

Eftersom leflunomid er prodrug til teriflunomid, frarådes samtidig administration af teriflunomid og leflunomid.

Administration sammen med antineoplastiske eller immunsuppressive lægemidler til behandling af MS er ikke blevet undersøgt. Sikkerhedsstudier, i hvilke teriflunomid blev administreret samtidigt med interferon beta eller med glatirameracetat i op til ét år, afslørede ingen specifikke sikkerhedsrisici, men der observeredes en højere bivirkningshyppighed sammenlignet med teriflunomid-monoterapi. Sikkerheden af disse kombinationer til behandling af multipel sklerose er ikke fastslået på lang sigt.

Skift til eller fra Theditrax

Baseret på de kliniske data vedrørende samtidig administration af teriflunomid og interferon beta eller glatirameracetat er et behandlingsfrit interval ikke nødvendig ved påbegyndelse af teriflunomid efter interferon beta eller glatirameracetat eller ved påbegyndelse af interferon beta eller glatirameracetat efter teriflunomid.

På grund af natalizumabs lange halveringstid kan der opstå samtidig eksponering og således samtidige immuneffekter i op til 2-3 måneder efter seponering af natalizumab, hvis behandling med Theditrax påbegyndes øjeblikkeligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved skift fra natalizumab til Theditrax.

Baseret på fingolimods halveringstid er en 6-ugers behandlingsfri periode efter seponering af fingolimod nødvendig for clearance fra kredsløbet, og 1-2 måneder for at lymfocyttallet kan vende tilbage til *baseline*. Påbegyndelse af behandling med Theditrax i løbet af denne periode vil resultere i samtidig eksponering for fingolimod. Dette kan medføre en additiv effekt på immunsystemet, og forsigtighed er derfor påkrævet.

Hos MS-patienter var den mediane terminale halveringstid (t1/2) cirka 19 dage efter gentagne doser på 14 mg. Hvis det besluttes at seponere Theditrax, vil påbegyndelse af andre behandlinger i en periode på 5 gange halveringstiden (cirka 3,5 måneder eller længere hos visse patienter) resultere i samtidig eksponering for Theditrax. Dette kan medføre en additiv effekt på immunsystemet, og forsigtighed er derfor påkrævet.

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede caliumniveauer kan vise fejlagtige reducerede værdier under behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (leflunomids aktive metabolit), afhængigt af typen af apparat, der anvendes til analyse af ioniseret calcium (f.eks. blodgasanalyseapparat). Derfor skal der stilles spørgsmålstegn ved sandsynligheden for observerede reducerede ioniserede calciumniveauer hos patienter under behandling med leflunomid eller teriflunomid. I tilfælde af tvivlsomme målinger anbefales det at fastsætte den samlede koncentration af albuminkorrigeret serumcalcium.

Pædiatrisk population

*Pancreatitis*

I det pædiatriske kliniske studie er der hos patienter, der fik teriflunomid, set tilfælde af pancreatitis heraf var nogle af disse akutte (se pkt. 4.8). De kliniske symptomer omfattede abdominalsmerter, kvalme og/eller opkastning. Serum-amylase og -lipase var forhøjet hos disse patienter. Tid indtil debut var fra et par måneder op til tre år. Patienten skal informeres om de karakteristiske symptomer på pancreatitis. Ved mistanke om pancreatitis bør pancreasenzymer og relaterede laboratorieparametre måles. Ved bekræftet pancreatitis, skal teriflunomid seponeres, og en accelereret eliminationsprocedure igangsættes (se pkt. 5.2).

Lactose

Theditrax indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Teriflunomids farmakokinetiske interaktioner med andre stoffer – virkning på teriflunomid

Den primære metaboliseringsvej for teriflunomid er hydrolyse, mens oxidation udgør en sekundær omdannelsesvej.

*Potente CYP- og transport-induktorer*

Samtidig administration af gentagne doser (600 mg én gang dagligt i 22 dage) rifampicin (en CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19- og 3A-induktor), samt en induktor af efflux-transporterne P-glykoprotein [P-gp] og brystcancer-resistent protein [BCRP] med teriflunomid (70 mg enkeltdosis) resulterede i et fald på cirka 40 % i teriflunomid-eksponeringen. Rifampicin og andre kendte, potente CYP- og transportinduktorer som f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og perikon skal anvendes med forsigtighed under behandlingen med teriflunomid.

*Colestyramin og aktivt kul*

Medmindre en accelereret udvaskning er ønskelig, anbefales det, at patienter, der får teriflunomid, ikke behandles med colestyramin eller aktivt kul, da dette medfører et hurtigt og signifikant fald i plasmakoncentrationen. Det menes, at mekanismen bag dette er afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb og/eller gastrointestinal dialyse af teriflunomid.

Teriflunomids farmakokinetiske interaktioner med andre stoffer – virkning på andre stoffer

*Virkningen af teriflunomid på CYP2C8-substrat: repaglinid*

Der var en stigning i middel-repaglinid-Cmax og -AUC (henholdsvis 1,7 og 2,4 gange) efter gentagne doser teriflunomid, hvilket tyder på, at teriflunomid hæmmer CYP2C8 in vivo. Derfor skal lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8, som f.eks. repaglinid, paclitaxel, pioglitazon og rosiglitazon, anvendes med forsigtighed under behandling med teriflunomid.

*Virkningen af teriflunomid på orale kontraceptiva: 0,03 mg ethinylestradiol og 0,15 mg levonorgestrel*

Der var en stigning i middel-ethinylestradiol-Cmax og -AUC0-24 (henholdsvis 1,58 og 1,54 gange) og levonorgestrel-Cmax og -AUC0-24 (henholdsvis 1,33 og 1,41 gange) efter gentagne doser teriflunomid. Omend denne interaktion med teriflunomid ikke forventes at påvirke orale kontraceptivas effekt negativt, skal det overvejes, når orale kontraceptiva, der anvendes i kombination med teriflunomid, vælges og justeres.

*Virkningen af teriflunomid på CYP1A2-substrat: caffein*

Gentagne doser teriflunomid gav et fald i middel-caffein-Cmax og -AUC på henholdsvis 18 % og 55 %, hvilket tyder på, at teriflunomid kan være en svag CYP1A2-induktor in vivo. Derfor skal lægemidler, der metaboliseres af CYP1A2 (som f.eks. duloxetin, alosetron, theophyllin og tizanidin), anvendes med forsigtighed under behandling med teriflunomid, da det kan medføre nedsat virkning af disse lægemidler.

*Virkningen af teriflunomid på warfarin*

Gentagne doser teriflunomid havde ingen virkning på S-warfarins farmakokinetik, hvilket tyder på, at teriflunomid hverken hæmmer eller inducerer CYP2C9. Der sås dog et fald på 25 % i peak international normalised ratio (INR), når teriflunomid blev administreret samtidigt med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Derfor anbefales tæt opfølgning og monitorering af INR, når warfarin administreres samtidigt med teriflunomid.

*Virkningen af teriflunomid på organisk aniontransporter 3- (OAT3-) substrater*

Der var en stigning i middel-cefaclor-Cmax og -AUC (henholdsvis 1,43 og 1,54 gange) efter gentagne doser teriflunomid, hvilket tyder på, at teriflunomid hæmmer OAT3 in vivo. Derfor tilrådes forsigtighed, når teriflunomid administreres samtidig med OAT3-substrater som f.eks. cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat og zidovudin.

*Virkningen af teriflunomid på BCRP- og/eller organisk aniontransporterende polypeptid B1- og B3- (OATP1B1/B3-) substrater*

Der var en stigning i middel-rosuvastatin-Cmax og -AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 gange) efter gentagne doser teriflunomid. Denne stigning i plasma-rosuvastatin havde imidlertid ingen åbenlys indvirkning på HMG-CoA-reduktaseaktiviteten. For rosuvastatin anbefales en dosisreduktion på 50 % ved administration sammen med teriflunomid. For andre BCRP-substrater (f.eks. methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) og OATP-familien, særligt HMG-CoA-reduktaseinhibitorer (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin) skal samtidig administration af teriflunomid også ske med forsigtighed. Patienterne skal overvåges tæt for tegn og symptomer på overdreven lægemiddeleksponering, og det skal overvejes at reducere dosis af disse lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Brug til mænd

Risikoen for embryoføtal toksicitet på grund af mandlig partner i behandling med teriflunomid betragtes som lav (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af teriflunomid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Teriflunomid kan give alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Teriflunomid er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og efter behandlingen, så længe plasmakoncentrationen af teriflunomid er over 0,02 mg/l. I denne periode skal kvinden tale med den behandlende læge om eventuelle planer om at stoppe med eller skifte til andre kontraceptiva. Piger og/eller forældre/omsorgsperson til piger skal informeres om behovet for at kontakte behandlende læge hvis pigen, der er i behandling med Theditrax, får sin første menstruation. De nye patienter i den fertile alder skal rådgives om antikonception og den potentielle risiko for fosteret. Henvisning til gynækolog bør overvejes.

Patienten skal informeres om omgående at afbryde behandlingen med Theditrax og kontakte lægen, hvis menstruationen er forsinket, eller der er andre tegn på graviditet, så en graviditetstest kan udføres. Såfremt denne er positiv, skal læge og patient diskutere risikoen ved graviditeten. Det er muligt, at en hurtig sænkning af teriflunomid-koncentrationen i blodet ved iværksættelse af den accelererede eliminationsprocedure, der er beskrevet herunder, så snart den forsinkede menstruation bemærkes, kan mindske risikoen for fosteret.

Hvis en kvinde i behandling med teriflunomid ønsker at blive gravid, skal lægemidlet seponeres, hvorefter det anbefales at udføre en accelereret eliminationsprocedure med henblik på hurtigere at opnå en koncentration under 0,02 mg/l (se herunder).

Hvis en accelereret eliminationsprocedure ikke benyttes, må plasmakoncentrationen af teriflunomid forventes at være over 0,02 mg/l i gennemsnitligt 8 måneder, men hos nogle patienter kan det dog tage op til 2 år at nå plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l. Derfor skal plasma-teriflunomid måles, før kvinden prøver at blive gravid. Når det er konstateret, at plasma-teriflunomid er under 0,02 mg/l, skal plasmakoncentrationen bestemmes igen efter mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, forventes der ingen risiko for fosteret.

Kontakt indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger vedrørende analysen af prøverne.

*Accelereret eliminationsprocedure*

Efter seponering af teriflunomid:

* colestyramin 8 g administreres 3 gange dagligt i en periode på 11 dage. Hvis colestyramin 8 g tre gange dagligt ikke tolereres, kan colestyramin 4 g tre gange dagligt anvendes.
* alternativt administreres 50 g aktivt kul som pulver hver 12. time i 11 dage.

Selv efter en af ovenstående accelererede eliminationsprocedurer er en bekræftelse af plasmakoncentrationen ved hjælp af 2 separate prøver med et interval på mindst 14 dage nødvendig. Endvidere er en venteperiode på 1½ måned fra første gang, der registreres en plasmakoncentration på under 0,02 mg/l, og indtil befrugtning nødvendig.

Både colestyramin og aktivt kulpulver kan have indflydelse på absorptionen af østrogener og progesteroner, hvorfor det ikke er sikkerhed for, at orale kontraceptiva giver sikker beskyttelse under den accelererede eliminationsprocedure med colestyramin og aktivt kulpulver. Anvendelse af alternative antikonceptionsmetoder anbefales.

Amning

Dyrestudier har vist, at teriflunomid udskilles i mælken. Teriflunomid er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier viser ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3). Selv om der mangler humane data, forventes der ingen effekt på fertiliteten hos mænd og kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Theditrax påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

I tilfælde af bivirkninger som f.eks. svimmelhed, som er blevet indberettet med leflunomid, der er prodrug til teriflunomid, kan patientens evne til at koncentrere sig og reagere på passende måde være nedsat. I sådanne tilfælde bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger fra patienter, der blev behandlet med teriflunomid (7 mg og 14 mg) var: hovedpine (17,8 %, 15,7 %), diarré (13,1 %, 13,6 %), forhøjet ALAT (13 %, 15 %), kvalme (8 %, 10,7 %) og alopeci (9,8 %, 13,5 %). Generelt var hovedpine, diarre, kvalme og alopeci let til moderat, forbigående og medførte sjældent seponering.

Teriflunomid er leflunomids hovedmetabolit. Leflunomids sikkerhedsprofil hos patienter med reumatoid arthritis eller arthritis psoriatica kan være relevant ved ordinering af teriflunomid til MS-patienter.

Tabel over bivirkninger

Teriflunomid blev evalueret hos i alt 2.267 patienter, der blev eksponeret for teriflunomid (1.155 for teriflunomid 7 mg og 1.112 for teriflunomid 14 mg) én gang dagligt med en gennemsnitlig varighed på omkring 672 dage i fire placebokontrollerede studier (1.045 og 1.002 patienter med henholdsvis teriflunomid 7 mg og 14 mg) og et studie med aktiv komparator (110 patienter i hver af teriflunomid-behandlingsgrupperne) hos voksne patienter med attakvise former for MS (recidiverende multipel sklerose, RMS).

Nedenfor er vist bivirkninger indberettet fra placebokontrollerede studier med teriflunomid hos voksne patienter, rapporteret for teriflunomid 7 mg eller 14 mg i kliniske studier med voksne patienter. Hyppigheder er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Influenza, Infektion i de øvre luftveje, Urinvejsinfektion, Bronkitis, Sinusitis, Pharyngitis, Cystitis,Viral gastroenteritis,Herpesvirusinfektionerb, Tandinfektion, Laryngitis,Tinea pedis | Alvorlige infektioner herunder sepsisa |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | Neutropenib, Anæmi | Let trombo- cytopeni (trombocyttal<100x109/l) |  |  |  |
| Immunsystemet |  | Lette allergiske reaktioner | Hypersensitivitetsreaktion er (øjeblikkelig eller forsinket) herunder anafylaksi og angioødem |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Angst |  |  |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Paræstesi,Iskias,Karpaltunnelsyndrom | Hyperæstesi,Neuralgi, Perifer neuropati |  |  |  |
| Hjerteforstyrrelser |  | Palpitation |  |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertensionb |  |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Interstitiellungesygdom |  |  | Pulmonal hypertension |
| Mave-tarm-kanalen | Diarre, Kvalme | Pancreatitisb,c Smerter i den øverste del af maven, Opkastning,Tandpine | Stomatitis, Colitis |  |  |  |
| Lever og galdeveje | Forhøjet alaninamino- transferase (ALAT)b | Forhøjet gam- maglutamyltransferase (GGT)b, Forhøjet aspartataminotransferaseb |  | Akut hepatitis |  | Lægemiddelinduceret leverskade(DILI) |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Dyslipidæmi |  |  |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci | Udslæt, Akne | NeglelidelserPsoriasis (herunder pustuløs psoriasis)a,b Svære hudreaktionera |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskel- og knoglesmerter, Myalgi,Arthralgi |  |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Pollakisuri |  |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Menoragi |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Smerter, Astenia |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Vægttab,Nedsat neutrofiltalb,Nedsat leukocyttalb,Blodkreatin fosfokinase øget |  |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Posttrauma- tisk smerte |  |  |  |

a: Der henvises til beskrivelse i nedenstående afsnit b: Se pkt. 4.4

c: Hyppigheden er “almindelig” hos børn baseret på et kontrolleret, klinisk studie med pædiatriske patienter; hyppigheden er “ikke almindelig” hos voksne

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Alopeci*

Alopeci blev indberettet som udtynding af håret, nedsat hårtæthed, hårtab, eventuelt med en ændring af hårets tekstur, hos 13,9 % af de patienter, der blev behandlet med 14 mg teriflunomid sammenlignet med 5,1 % hos placebobehandlede patienter. De fleste tilfælde blev beskrevet som diffuse eller generaliserede over hovedbunden (ingen indberetninger om komplet hårtab). Alopeci opstod oftest i løbet af de første 6 måneder og ophørte hos 121 ud af 139 (87,1 %) af patienterne under fortsat behandling. Seponering på grund af alopeci forekom hos 1,3 % af patienterne i behandling med 14 mg teriflunomid sammenlignet med 0,1 % i placebogruppen.

*Leverpåvirkning*

I placebokontrollerede studier med voksne patienter sås følgende:

|  |  |
| --- | --- |
| **ALAT-stigning (baseret på laboratoriedata) i forhold til *baseline* –** **Sikkerhedspopulation i placebokontrollerede studier** |  |
|  | **placebo (N=997)** | **Teriflunomid 14 mg (N=1002)** |
| >3 ULN | 66/994 (6,6 %) | 80/999 (8,0 %) |
| >5 ULN | 37/994 (3,7 %) | 31/999 (3,1 %) |
| >10 ULN | 16/994 (1,6 %) | 9/999 (0,9 %) |
| >20 ULN | 4/994 (0,4 %) | 3/999 (0,3 %) |
| ALAT >3 ULN |  |  |
| og total-bilirubin >2 ULN | 5/994 (0,5 %) | 3/999 (0,3 %) |

Let forhøjede aminotransferaser, ALAT ≤ med 3 gange ULN, sås hyppigere i de teriflunomid-behandlede grupper sammenlignet med placebo. Hyppigheden af stigning ≥ 3 gange ULN var jævnt fordelt på tværs af alle behandlingsgrupper. Disse aminotransferaseforhøjelser opstod for det meste inden for de første 6 måneders behandling og var reversible efter behandlingsophør. Tiden, det tog at vende tilbage til *baseline-* værdien, varierede fra måneder til år.

*Virkninger på blodtrykket*

I placebokontrollerede studier med voksne patienter fandtes følgende:

* systolisk blodtryk var >140 mmHg hos 19,9 % af de patienter, der fik 14 mg teriflunomid/dag, sammenlignet med hos 15,5 % i placebogruppen
* systolisk blodtryk var >160 mmHg hos 3,8 % af de patienter, der fik 14 mg teriflunomid/dag, sammenlignet med hos 2,0 % i placebogruppen
* diastolisk blodtryk var >90 mmHg hos 21,4 % af de patienter, der fik 14 mg teriflunomid/dag, sammenlignet med hos 13,6 % i placebogruppen.

*Infektioner*

I placebokontrollerede studier med voksne patienter observeredes der ingen stigning i alvorlige infektioner med teriflunomid 14 mg (2,7 %) sammenlignet med placebo (2,2 %). Alvorlige, opportunistiske infektioner forekom hos 0,2 % i hver gruppe. Alvorlige infektioner inklusive sepsis, sommetider fatale, er blevet rapporteret efter markedsføring.

*Hæmatologiske virkninger*

Et gennemsnitligt fald i antallet af hvide blodlegemer (<15 % fra *baseline*, hovedsageligt fald i neutrofil- og lymfocyttal) observeredes i placebokontrollerede forsøg med teriflunomid med voksne patienter, omend der sås et større fald hos visse patienter. Faldet i gennemsnitstallet fra *baseline* opstod i løbet af de første 6 uger, hvorefter det stabiliserede sig over tid, mens behandlingen stod på, men på et lavere niveau (mindre end et 15 % under *baseline*). Virkningen på antallet af røde blodlegemer (<2 %) og blodplader (<10 %) var mindre udtalt.

*Perifer neuropati*

I placebokontrollerede studier med voksne patienter blev perifer neuropati, herunder både polyneuropati og mononeuropati (f.eks. karpaltunnelsyndrom) indberettet hyppigere hos patienter, der fik teriflunomid, end hos patienter, der fik placebo. I de pivotale placebokontrollerede studier var forekomsten af perifer neuropati bekræftet med nerveimpulsoverlednings-studier henholdsvis 1,9 % (17 patienter ud af 898) for 14 mg teriflunomid, sammenlignet med 0,4 % (4 patienter ud af 898) for placebo. Behandlingen blev seponeret hos 5 patienter med perifer neuropati på teriflunomid 14 mg. 4 af disse patienter kom sig efter seponering af behandlingen.

*Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (herunder cyster og polypper)*

På baggrund af erfaringen fra de kliniske forsøg synes der ikke at være en øget risiko for malignitet med teriflunomid. Risikoen for malignitet, særligt lymfoproliferative lidelser, er øget ved anvendelse af visse andre lægemidler, der påvirker immunsystemet (klasseeffekt).

*Alvorlige hudreaktioner*

Efter markedsføringen er der rapporteret tilfælde om alvorlige hudreaktioner med teriflunomid (se pkt. 4.4).

*Asteni*

I placebokontrollerede studier med voksne patienter var forekomsten af asteni 2,0 %, 1,6 % og 2,2 % i henholdsvis placebogruppen, gruppen med teriflunomid 7 mg og gruppen med teriflunomid 14 mg.

*Psoriasis*

I placebokontrollerede studier var hyppigheden af psoriasis 0,3 %, 0,3 % og 0,4 % i henholdsvis placebogruppen, gruppen med teriflunomid 7 mg og gruppen med teriflunomid 14 mg.

*Gastrointestinale sygdomme*

Efter markedsføring af teriflunomid er pancreatitis, inklusive tilfælde af nekrotiserende pancreatitis og pseudocyste i pancreas, blevet rapporteret sjældent hos voksne. Påvirkning af pancreas kan opstå på ethvert tidspunkt under behandlingen med teriflunomid og kan medføre hospitalsindlæggelse og/eller kræve korrigerende behandling.

Pædiatrisk population

Den observerede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter (fra 10 til 17 år), der fik teriflunomid dagligt, svarede overordnet set til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos voksne patienter. I det pædiatriske studie (166 patienter: 109 i teriflunomid-gruppen og 57 i placebogruppen) blev der imidlertid rapporteret tilfælde af pancreatitis i den dobbeltblinde fase hos 1,8 % (2/109) af de patienter, der blev behandlet med teriflunomid sammenlignet med ingen patienter i placebogruppen. Et af tilfældene medførte hospitalsindlæggelse og krævede korrigerende behandling. Hos de pædiatriske patienter, der blev behandlet med teriflunomid i den åbne fase af studiet, blev der rapporteret yderligere 2 tilfælde af pancreatitis (det ene tilfælde blev rapporteret som en alvorlig hændelse, det andet tilfælde var en mild ikke-alvorlig hændelse) og et tilfælde af alvorlig akut pancreatitis (med pseudo-papillom). Hos to af disse 3 patienter medførte pancreatitis hospitalsindlæggelse. De kliniske symptomer omfattede abdominalsmerter, kvalme og/eller opkastning, og serum-amylase og -lipase var forhøjet hos disse patienter. Alle patienter kom sig efter seponering af behandlingen og accelereret eliminationsprocedure (se pkt. 4.4) og korrigerende behandling.

Følgende bivirkninger er rapporteret hyppigere i den pædiatriske population end i den voksne population:

* Alopeci blev rapporteret hos 22,0 % af de patienter, der blev behandlet med teriflunomid *versus* 12,3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.
* Infektioner blev rapporteret hos 66,1 % af de patienter, der blev behandlet med teriflunomid *versus* 45,6 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Nasofaryngitis og infektioner i de øvre luftveje blev rapporteret hyppigere med teriflunomid.
* Forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) blev rapporteret hos 5,5 % af de patienter, der blev behandlet med teriflunomid *versus* 0 % hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Størstedelen af disse tilfælde var associeret med dokumenteret fysisk aktivitet.
* Paræstesi blev rapporteret hos 11,0 % af de patienter, der blev behandlet med teriflunomid *versus* 1,8 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.
* Abdominalsmerter blev rapporteret hos 11,0 % af de patienter, der blev behandlet med teriflunomide *versus* 1,8 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af eller forgiftning med teriflunomid hos mennesker. Teriflunomid 70 mg dagligt blev givet i op til 14 dage til raske forsøgspersoner. Bivirkningerne stemte overens med sikkerhedsprofilen for teriflunomid hos MS-patienter.

Håndtering

I tilfælde af relevant overdosering eller forgiftning anbefales colestyramin eller aktivt kul for at accelerere udskillelsen. Den anbefalede eliminationsprocedure er colestyramin 8 g tre gange dagligt i 11 dage. Hvis dette ikke tolereres godt, kan colestyramin 4 g tre gange dagligt i 11 dage anvendes. Alternativt, hvis der ikke er adgang til colestyramin, kan aktivt kul 50 g to gange dagligt i 11 dage også anvendes. Hertil kommer, at administrationen af colestyramin eller aktivt kul, hvis det er nødvendigt af hensyn til tolerabiliteten, ikke behøver at ske på konsekutive dage (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AK02

Virkningsmekanisme

Teriflunomid er et immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaber, som selektivt og reversibelt hæmmer det mitokondrielle enzym dihydroorotatdehydrogenase (DHO-DH), som er funktionelt forbundet med den respiratoriske kæde. Som en konsekvens af hæmningen reducerer teriflunomid generelt proliferationen af celler i hurtig deling, som er afhængige af *de novo* syntese af pyrimidin for at ekspandere.

Den præcise mekanisme, der ligger til grund for teriflunomids effekt på MS, er ikke til fulde klarlagt, men omfatter et reduceret antal lymfocytter.

Farmakodynamisk virkning

*Immunsystemet*

Virkning på antallet af immunceller i blodet: I de placebokontrollerede studier medførte teriflunomid 14 mg én gang dagligt en mindre middelreduktion i lymfocyttallet, mindre end 0,3 x 109/l, hvilket skete i løbet af de første 3 måneder af behandlingen, hvorefter niveauet blev opretholdt, til behandlingen stoppede.

*Potentiale til at forlænge QT-intervallet*

I et placebokontrolleret, QT-studie, der blev udført med raske forsøgspersoner, viste teriflunomid ved middel-*steady-state*-koncentration intet potentiale for at forlænge QTcF-intervallet sammenlignet med placebo: den største tidsmatchede middelforskel mellem teriflunomid og placebo var 3,45 msek., med den øvre grænse for 90 % KI på 6,45 msek.

*Virkning på renal tubulær funktion*

I de placebokontrollerede studier observeredes der et middelfald i serum-urinsyre i størrelsesordenen 20 til 30 % hos patienter, der blev behandlet med teriflunomid, sammenlignet med placebo. Middelfaldet i serum-phosphor var omkring 10 % i teriflunomid-gruppen sammenlignet med placebo. Disse virkninger betragtes som værende relateret til en øget renal tubulær udskillelse og ikke til ændringer i glomerulær funktion.

Klinisk virkning og sikkerhed

Theditrax virkning blev påvist i to placebokontrollerede undersøgelser, TEMSO og TOWER studierne, som evaluerede teriflunomiddoser på 7 mg og 14 mg én gang dagligt til voksne patienter med RMS.

I TEMSO blev i alt 1.088 patienter med RMS randomiseret til 7 mg (n=366) eller 14 mg (n=359) teriflunomid eller placebo (n= 363) i 108 uger. Alle patienter havde en klar diagnose på MS (baseret på McDonald kriterier (2001)), udviste et recidiverende klinisk forløb med eller uden progression og havde haft mindst 1 attak i løbet af året forud for undersøgelsen eller mindst 2 attakker i løbet af de sidste 2 år forud for undersøgelsen. Ved studiestart havde patienterne en EDSS-score (*Expanded Disability Status Scale*) ≤ 5,5. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 37,9 år. Størstedelen af patienterne havde recidiverende- remitterende multipel sklerose (91,5 %), men en undergruppe havde sekundær progressiv (4,7%) eller progressiv recidiverende multipel sklerose (3,9 %). Det gennemsnitlige antal attakker i året inden studiestart var 1,4, og 36,2 % af patienterne havde gadolinium-forstærkede læsioner ved *baseline*. Median EDSS-score ved basisniveau var 2,50; 249 patienter (22,9 %) havde en EDSS-score > 3,5 ved *baseline*. Den gennemsnitlige sygdomsvarighed fra de første symptomer var 8,7 år. Størstedelen af patienterne (73 %) havde ikke fået nogen form for sygdomsbehandling i de 2 forudgående år op til studiestart. Undersøgelsens resultater vises i tabel 1.

Langsigtede opfølgningsresultater fra det langvarige, forlængede sikkerhedsstudie TEMSO (samlet gennemsnitlig behandlingsperiode ca. 5 år, maksimal behandlingsperiode ca. 8,5 år) fremviste ingen nye eller uventede sikkerhedsfund.

I TOWER blev i alt 1.169 patienter med RMS randomiseret til 7 mg (n=408) eller 14 mg (n=372) teriflunomid eller placebo (n= 389) i en variabel behandlingsperiode, der sluttede 48 uger efter randomisering af den sidste patient. Alle patienter havde en klar diagnose på MS (baseret på McDonald kriterier (2005)), udviste et recidiverende klinisk forløb med eller uden progression og havde haft mindst 1 attak i løbet af året forud for undersøgelsen eller mindst 2 attakker i løbet af de sidste 2 år forud for undersøgelsen. Ved studiestart havde patienterne en EDSS-score (*Expanded Disability Status Scale*) ≤5,5. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 37,9 år. Størstedelen af patienterne havde recidiverende- remitterende multipel sklerose (97,5 %), men en undergruppe havde sekundær progressiv (0,8 %) eller progressiv recidiverende multipel sklerose (1,7 %). Det gennemsnitlige antal attakker i året inden studiestart var 1,4. Der foreligger ingen data om gadolinium-forstærkede læsioner ved *baseline*. Median EDSS-score ved baseline var 2,50; 298 patienter (25,5 %) havde en EDSS-score på > 3,5 ved *baseline*. Den gennemsnitlige sygdomsvarighed fra de første symptomer var 8,0 år. Størstedelen af patienterne (67,2 %)

havde ikke fået nogen form for sygdomsbehandling i de 2 forudgående år op til studiestart. Undersøgelsens resultater vises i tabel 1.

**Tabel 1 - Væsentligste resultater (for den godkendte dosis, ITT-population)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **TEMSO-studiet** | **TOWER-studiet** |
| **Teriflunomid 14 mg** | **Placebo** | **Teriflunomid 14 mg** | **Placebo** |
| N | **358** | **363** | **370** | **388** |
| **Kliniske resultater** |  |  |  |  |
| Årlig attak-rate*Risikoforskel (95 % KI)* | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| -0,17 (-0,26; -0,08)\*\*\* | -0,18 (-0,27; -0,09)\*\*\*\* |
| Attakfri uge 108Relativ risiko (95 % KI) | 56,5% | 45,6% | 57,1% | 46,8% |
| 0,72, (0,58; 0,89)\*\* | 0,63, (0.50; 0.79) \*\*\*\* |
| 3-måneders vedvarende progression uge 108Relativ risiko (95 % KI) | 20,2% | 27,3% | 15,8% | 19,7% |
| 0.70 (0.51, 0.97)\* | 0,68 (0.47; 1.00)\* |
| 6-måneders vedvarende progression uge 108Relativ risiko (95 % KI) | 13,8% 18,7%0,75 (0,50; 1,11) | 11,7% 11,9%0,84 (0,53; 1,33) |
| **MR-endepunkter** |  |  | Ikke vurderet |
| Forskel i BOD uge 108(1)*Forskel relativ til placebo* | 0,72 | 2,21 |
| 67%\*\*\* |
| Gennemsnitligt antal Gd- forstærkede læsioner ved uge 108*Forskel relativ til placebo**(95 % KI)* | 0,38 | 1,18 |
| -0,80 (-1,20; -0,39) \*\*\*\* |
| Antal af unikke, aktive læsioner /scanning *Forskel relativ til placebo**(95 % KI)* | 0,75 | 2,46 |
| 69% (59%; 77%)\*\*\*\* |

\*\*\*\* p<0.0001 \*\*\* p<0.001 \*\* p<0.01 \* p<0.05 sammenlignet med placebo

(1) BOD: Sygdomsbyrde (Burden of Disease): samlet læsionsvolumen (T2 and T1 hypointense) i ml

Effekt hos patienter med høj sygdomsaktivitet:

I en undergruppe af patienter med høj sygdomsaktivitet i TEMSO (n=127) blev der observere konsistent behandlingseffekt på attakker og tid til 3 måneders vedvarende progression. Grundet studiets design blev høj sygdomsaktivitet defineret som 2 eller flere attakker indenfor et år og med én eller flere Gd-forstærkede læsioner ved MR-scanning af hjernen. Der er ikke udarbejdet en tilsvarende undergruppeanalyse i TOWER- studiet, da der ikke foreligger MR-data. Der foreligger ingen data for patienter, som ikke responderede på et fuldt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (normalt mindst et års behandling) med beta-interferon, som mindst havde haft et attak i det foregående år i behandling og mindst 9 T2 hyperintense læsioner ved kraniel MR- scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller for patienter, der havde en uforandret eller øget attak-rate i det forgangne år sammenlignet med de 2 forudgående år.

TOPIC var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, som evaluerede doser af teriflunomid 7 mg og 14 mg indgivet en gang dagligt i op til 108 uger hos patienter med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) (gennemsnitsalder 32,1 år). Det primære endepunkt var tid til den anden kliniske episode (recidiv). I alt 618 patienter blev randomiseret til at modtage 7 mg (n=205) eller 14 mg (n=216) teriflunomid eller placebo (n=197). Risikoen for et andet klinisk anfald (attak) over en periode på 2 år var 35,9 % hos placebogruppen og 24,0 % hos behandlingsgruppen, som fik teriflunomid 14 mg (relativ risiko: 0,57, 95 % konfidensinterval: 0,38 til 0,87, p=0,0087). Resultaterne fra TOPIC studiet bekræftede effekten af teriflunomid i RRMS (inklusive tidlig RRMS med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) og læsioner ved MR-scanning dissemineret i forhold til tid og rum).

Teriflunomids effektivitet blev sammenlignet med effektiviteten af subkutant interferon beta-1a (ved den anbefalede dosis på 44 µg tre gange ugentligt) hos 324 randomiserede patienter i en undersøgelse (TENERE) med en minimum behandlingsvarighed på 48 uger (maksimum 114 uger). Risikoen for behandlingssvigt (bekræftet recidiv eller permanent behandlingsophør, afhængig af hvad der opstod først) var det primære endepunkt. Antallet af patienter med permanent behandlingsophør i gruppen med 14 mg teriflunomid var 22 ud af 111 (19,8 %) med årsagerne bivirkninger (10,8 %), manglende effekt (3,6 %), andre årsager (4,5 %) og manglende opfølgning (0,9 %). Antallet af patienter med permanent behandlingsophør i gruppen med subkutan interferon beta-1a var 30 ud af 104 (28,8 %) med årsagerne bivirkninger (21,2 %), manglende effekt (1,9 %), andre årsager (4,8 %) og dårlig compliance til protokollen (1 %). Teriflunomid 14 mg/dag var ikke superiort til interferon beta-1a for så vidt angår det primære endepunkt: den estimerede procentdel af patienter med behandlingssvigt ved uge 96, beregnet med Kaplan-Meier-metoden, var 41,1 % *versus* 44,4 % (teriflunomid 14 mg *versus* interferon beta-1a, p=0,5953).

Pædiatrisk population

*Børn og unge (10 til 17 år)*

Studie EFC11759/TERIKIDS var et internationalt dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med pædiatriske patienter i alderen 10-17 år med recidiverende-remitterende MS, som havde til formål at undersøge dosering med teriflunomid én gang dagligt (justeret til at opnå eksponering svarende til dosis på 14 mg hos voksne) i op til 96 uger efterfulgt af et åbent forlængelsesstudie. Alle patienter havde oplevet mindst 1 attak over en periode på 1 år eller mindst 2 attakker over en periode på 2 år forud for studiet. Der blev udført neurologiske undersøgelser ved screening og hver 24. uge indtil studieafslutning samt ved uplanlagte besøg på grund af mistanke om attak. Patienter med et klinisk attak eller høj MR-aktivitet med mindst 5 nye eller forstørrede T2-læsioner ved 2 på hinanden følgende scanninger blev inden for 96 uger skiftet til det åbne forlængelsesstudie for at sikre aktiv behandling. Det primære endepunkt var tid til første kliniske attak efter randomisering. Tid til første bekræftede kliniske attak eller høj MR-aktivitet, afhængig af hvad der opstod først, blev prædefineret som en sensitivitetsanalyse, da den omfatter både kliniske og MR-forhold, som er forudsætninger for at skifte til den åbne studiefase.

I alt 166 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få teriflunomid (n=109) eller placebo (n=57). Ved studiestart havde patienterne en EDSS-score ≤5,5; gennemsnitsalderen var 14,6 år; gennemsnitsvægten var 58,1 kg; den gennemsnitlige sygdomsvarighed fra tidspunktet for diagnosticering var 1,4 år; og gennemsnitlig T1 Gd-forstærkede læsioner ved MR-scanning var 3,9 læsioner ved *baseline*. Alle patienter havde recidiverende-remitterende MS med median EDSS-score på 1,5 ved *baseline*. Den gennemsnitlige behandlingsperiode var 362 dage med placebo og 488 dage med teriflunomid. Skift fra den dobbeltblinde periode til åben behandling på grund af høj MR-aktivitet skete hyppigere end forventet og skete hyppigere og tidligere i placebogruppen end i teriflunomid-gruppen (26 % med placebo, 13 % med teriflunomid).

Teriflunomid reducerede risikoen for klinisk attak med 34 % i forhold til placebo, hvilket ikke havde nogen statistisk signifikans (p = 0,29) (tabel 2). I den prædefinerede sensitivitetsanalyse opnåede teriflunomid en statistisk signifikant reduktion af den kombinerede risiko for klinisk attak eller høj MR-aktivitet med 43 % i forhold til placebo (p = 0,04) (tabel 2).

Teriflunomid reducerede i signifikant grad antallet af nye og forstørrede T2-læsioner pr. scanning med 55 % (p=0,0006) (post-hoc analyse blev også justeret for T2-tal ved *baseline*: 34 %, p=0,0446), og antallet af gadolinium-forstærkede T1-læsioner pr. scanning med 75 % (p <0,0001) (tabel 2).

**Tabel 2 – Kliniske resultater og MR-resultater fra EFC11759/TERIKIDS**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **EFC11759 ITT-population** | **Teriflunomid (N=109)** | **Placebo (N=57)** |
| **Kliniske endepunkter** |
| Tid til første bekræftede kliniske attak, |  |  |
| Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attak ved uge 96 | 0,39 (0,29; 0,48) | 0,53 (0,36; 0,68) |
| *Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attak ved uge 48* | *0,30 (0,21; 0,39)* | *0,39 (0,30; 0,52)* |
| *Hazard Ratio* (95 % KI) | 0,66 (0,39; 1,11)^ |
| Tid til første bekræftede kliniske attak eller høj MR-aktivitet, |  |  |
| Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attak eller høj MR-aktivitet ved uge 96 | 0,51 (0,41; 0,60) | 0,72 (0,58; 0,82) |
| *Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attak eller høj MR-aktivitet ved uge 48* | *0,38 (0,29; 0,47)* | *0,56 (0,42; 0,68)* |
| Hazard Ratio (95 % KI) | 0,57 (0,37; 0,87)\* |
| **Vigtigste MR-endepunkter** |  |  |
| Justeret antal nye eller forstørrede T2-læsioner, |  |  |
| Estimat (95 % KI) | 4,74 (2,12; 10,57) | 10,52 (4,71; 23,50) |
| *Estimat (95 % KI), post-hoc analyse er også justeret for T2-tal* | *3,57 (1,97; 6,46)* | *5,37 (2,84; 10,16)* |
| *ved baseline* |  |  |
| Relativ risiko (95 % KI) | 0,45 (0,29; 0,71)\*\* |
| Relativ risiko (95 % KI)*, post-hoc analyse er også justeret for* | *0,67 (0,45; 0,99)\** |
| *T2-tal ved baseline* |  |
| Justeret antal T1 Gd-forstærkede læsioner, Estimat (95 % KI) | 1,90 (0,66; 5,49) | 7,51 (2,48; 22,70) |
| Relativ risiko (95% CI) | 0,25 (0,13; 0,51)\*\*\* |
| ^p≥0,05 sammenlignet med placebo, \* p<0,05, \*\* p<0,001, \*\*\* p<0,0001Sandsynlighed var baseret på Kaplan-Meier estimering, og uge 96 var afslutning af studiebehandling (EOT). |

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med teriflunomid hos børn fra fødslen til mindre end 10 år med multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter gentagen oral administration af teriflunomid var mediantiden til at nå maksimal plasmakoncentration mellem 1 til 4 timer efter dosering. Biotilgængelighed er høj (cirka 100 %).

Fødeindtagelse har ingen klinisk relevant effekt på teriflunomids farmakokinetik.

Baseret på de gennemsnitlige forventede farmakokinetiske parametre, beregnet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse (PopPK) med data fra raske frivillige og MS-patienter, er der en langsom tilnærmelse til *steady state*-koncentration (dvs. cirka 100 dage (3,5 måneder) til opnåelse af 95 % af *steady state*-koncentrationen), og den estimerede AUC-akkumulationsratio er cirka 34 gange.

Fordeling

Teriflunomid er stærkt bundet til plasmaprotein (>99 %), sandsynligvis albumin, og distribueres hovedsageligt til plasma. Distributionsvolumen er 11 l efter en enkelt intravenøs (i.v.) injektion. Dette er imidlertid sandsynligvis lavt sat, eftersom der observeredes en omfattende organdistribution hos rotter.

Biotransformation

Teriflunomid metaboliseres moderat og er den eneste komponent, der kan spores i plasma. Den primære metaboliseringsvej for teriflunomid er hydrolyse, mens oxidation udgør en sekundær omdannelsesvej. Sekundære veje involverer oxidation, N-acetylering og sulfatkonjugering.

Elimination

Teriflunomid udskilles i mave-tarm-kanalen hovedsageligt via galden som uomdannet aktivt stof og sandsynligvis via direkte sekretion. Teriflunomid er substrat for efflux-transporteren BCRP, som kan være involveret i den direkte sekretion. I løbet af 21 dage udskilles 60,1 % af den administrerede dosis via fæces (37,5 %) og urin (22,6 %). Efter den accelererede eliminationsprocedure med colestyramin fandtes yderligere 23,1 % (hovedsageligt i fæces). Baseret på en individuel forudsigelse af de farmakokinetiske parametre ved hjælp af PopPK-modellen for teriflunomid hos raske frivillige og MS-patienter var den gennemsnitlige halveringstid (t1/2z) cirka 19 dage efter gentagne doser på 14 mg. Efter en enkelt intravenøs injektion er den samlede clearance for teriflunomid 30,5 ml/t.

*Accelereret eliminationsprocedure: colestyramin og aktivt kul*

Elimineringen af teriflunomid fra kredsløbet kan accelereres ved administration af colestyramin eller aktivt kul, sandsynligvis fordi dette afbryder reabsorptionsprocessen på intestinalt niveau.

Teriflunomidkoncentrationer, der blev målt under en 11-dages periode med henblik på at accelerere udskillelsen af teriflunomid enten med 8 g colestyramin tre gange dagligt, 4 g colestyramin tre gange dagligt eller 50 g aktivt kul to gange dagligt efter seponering af teriflunomid, viste, at disse regimer var effektive til at accelerere teriflunomidudskillelsen, idet de medførte et fald på mere end 98 % i plasma-teriflunomid, hvor colestyramin var hurtigere end aktivt kul. Efter seponering af teriflunomid og administration af colestyramin 8 g tre gange dagligt var plasma-teriflunomid faldet med 52 % ved slutningen af dag 1, med 91 % ved slutningen af dag 3, med 99,2 % ved slutningen af dag 7 og med 99,9 % på den sidste dag, dag 11. Valget mellem de 3 eliminationsprocedurer skal ske på baggrund af patientens tolerabilitet. Hvis colestyramin 8 g tre gange dagligt ikke tolereres, kan colestyramin 4 g tre gange dagligt anvendes. Alternativt kan aktivt kul også anvendes (de 11 dage behøver ikke være konsekutive, medmindre der er behov for at sænke plasma-teriflunomid hurtigt).

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering øges proportionalt med dosis efter oral administration af fra 7 til 14 mg teriflunomid.

Egenskaber i specifikke patientgrupper

*Køn og ældre*

Der blev identificeret adskillige kilder til biologisk variabilitet hos raske frivillige og MS-patienter baseret på PopPK-analysen: alder, kropsvægt, køn, race samt albumin- og bilirubinkoncentration. Ikke desto mindre er disses indvirkning begrænset (≤ 31 %).

*Nedsat leverfunktion*

Let og moderat nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på teriflunomids farmakokinetik. Derfor forventes dosisjustering ikke at være nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Teriflunomid er derimod kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Alvorligt nedsat nyrefunktion havde ingen indvirkning på teriflunomids farmakokinetik. Derfor forventes dosisjustering ikke at være nødvendig hos patienter med let, moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Hos pædiatriske patienter med en kropsvægt på >40 kg, som blev behandlet med 14 mg én gang dagligt, var *steady state*-eksponering inden for det interval, der blev observeret hos voksne patienter, som blev behandlet med samme dosering.

Hos pædiatriske patienter med en kropsvægt på ≤40 kg medførte behandling med 7 mg én gang dagligt (baseret på begrænsede kliniske data og simuleringer) *steady state*-eksponering inden for det interval, der blev observeret hos voksne patienter, som blev behandlet med 14 mg én gang dagligt.

De observerede laveste *steady state*-koncentrationer varierede i høj grad fra person til person lige som det blev observeret for voksne MS-patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet efter gentagne doser

Gentagen oral administration af teriflunomid til mus, rotter og hunde i op til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder afslørede, at de væsentligste målorganer for toksicitet var knoglemarven, lymfatiske organer, mundhulen/mave-tarm-kanalen, forplantningsorganer og pancreas. Der observeredes tillige tegn på en oxidativ effekt på røde blodlegemer. Anæmi, reduceret blodpladetal og virkninger på immunsystemet herunder leukopeni, lymfopeni og sekundære infektioner var relateret til indvirkningen på knoglemarven og/eller lymfatiske organer. De fleste af disse virkninger afspejler stoffets grundlæggende virkningsmekanisme (hæmning af celler i deling). Dyr er mere følsomme for teriflunomids farmakologiske virkninger og dermed toksicitet end mennesker. Som et resultat heraf fandtes der toksiske virkninger hos dyr ved eksponeringer, der svarer til eller er lavere end det terapeutiske niveau hos mennesker.

Genotoksicitet og karcinogent potentiale

Teriflunomid var ikke mutagent *in vitro* eller klastogent *in vivo*. Klastogenicitet, der observeredes *in vitro,* betragtedes som værende en indirekte effekt relateret til ubalance i nukleotid-poolen, der skyldes den farmakologiske effekt af DHO-DH-hæmningen. Den sekundære metabolit TFMA (4-trifluormethylanilin) forårsagede mutagenicitet og klastogenicitet *in vitro,* men ikke *in vivo*.

Der observeredes ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

Reproduktionstoksicitet

Fertiliteten var upåvirket hos rotter til trods for teriflunomids ugunstige virkninger på handyrenes forplantningsorganer, herunder nedsat sædcelletal. Der var ingen ydre misdannelser hos afkommet fra hanrotter, der havde fået teriflunomid før parring med ubehandlede hunrotter. Teriflunomid var embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det humane terapeutiske dosisinterval. Der sås også ugunstige virkninger hos afkommet, når teriflunomid blev givet til drægtige rotter i drægtigheds- og diegivningsperioden. Risikoen for embryoføtal toksicitet på grund af mandlig partner i behandling med teriflunomid betragtes som lav. Den estimerede kvindelige plasmaeksponering via sæden fra en behandlet patient forventes at være 100 gange lavere end plasmaeksponeringen efter 14 mg oral teriflunomid.

Toksicitet hos unge dyr

Hos unge rotter, der fik oralt teriflunomid i 7 uger fra fravænning til kønsmodning, blev der ikke observeret bivirkninger på vækst, fysisk eller neurologisk udvikling, indlæringsevne og hukommelse, lokomotorisk aktivitet, seksuel udvikling eller fertilitet. Bivirkninger omfattede anæmi, reduceret lymfefunktion, dosisafhængig nedsat T-celle afhængigt antistofrespons og stærkt reducerede IgM- og IgG-koncentrationer, som generelt set var sammenfaldende med observationer i studier vedr. toksicitet ved gentagne doser hos voksne rotter. Stigningen i B-celler, der blev observeret hos unge rotter, blev imidlertid ikke observeret hos voksne rotter. Betydningen af denne forskel kendes ikke, men for størstedelen af de øvrige fund kunne der påvises komplet reversibilitet. På grund af dyrs høje følsomhed over for teriflunomid blev unge rotter eksponeret for lavere niveauer end hos børn og unge ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose 102

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Silica, kolloid, vandfri

Tabletovertræk

Coating Opadry 03F220186 Gul

[Bestående af:

HPMC 2910/hypromellose (E464),

titanidioxid (E171),

talcum (E553b),

macrogol/PEG (E1521),

gul jernoxid (E172)]

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Theditrax 14 mg filmovertrukne tabletter leveres i kartonæsker indeholdende OPA/ALU/PVC-ALU-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 28, 84 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

153 51 Pallini

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66636

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2025