

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter
AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7 mg teriflunomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 77 mg lactose (som monohydrat).

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14 mg teriflunomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 72 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

Helt lys grønblålig grå til svagt grønblå sekskantet 7,5 mm filmovertrukket tablet med påtryk ('7') på den ene side og præget med virksomhedens logo på den anden side.

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

Svagt blå til pastelblå femkantet 7,5 mm filmovertrukket tablet med påtryk ('14') på den ene side og præget med virksomhedens logo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AUBAGIO 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: 7 mg én gang dagligt.

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

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

Særlige populationer

Ældre

AUBAGIO 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 trombocytal.

Under behandling

Under behandlingen med teriflunomid skal følgende kontrolleres:

- Blodtryk
 - Kontrolleres med regelmæssige mellemrum
- Alanin-aminotransferase/serum glutamopyruvat transferase (ALAT/SGPT)
 - Leverenzymen skal kontrolleres mindst hver fjerde uge de første seks måneder af behandlingen og derefter med jævne mellemrum.
 - Overvej yderligere monitorering når AUBAGIO 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. Leverenzymen 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 plasmakonzentration 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 leverenzymen er blevet observeret hos patienter, der fik AUBAGIO (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 leverenzymen 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 AUBAGIO (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 AUBAGIO.

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 overvejes at seponere AUBAGIO, hvis en patient udvikler enhver 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 AUBAGIO, skal informeres om at rapportere symptomer på infektioner til en læge.

Patienter med aktive akutte eller kroniske infektioner bør ikke påbegynde behandling med AUBAGIO, 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 trombocytaltal 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 knoglemarvsv funktion 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 AUBAGIO 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 AUBAGIO.

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 AUBAGIO (se pkt. 4.8). De fleste patienter kom i bedring efter seponering af AUBAGIO. 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 AUBAGIO, bør det overvejes at seponere AUBAGIO 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 AUBAGIO 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 AUBAGIO

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 AUBAGIO påbegyndes øjeblikkeligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved skift fra natalizumab til AUBAGIO.

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 lymfocytallet kan vende tilbage til *baseline*. Påbegyndelse af behandling med AUBAGIO 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 ($t_{1/2}$) cirka 19 dage efter gentagne doser på 14 mg. Hvis det besluttes at seponere AUBAGIO, 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 AUBAGIO. Dette kan medføre en additiv effekt på immunsystemet, og forsigtighed er derfor påkrævet.

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede calciumniveauer 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 spørgsmål 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 pancreasenzymen og relaterede laboratorieparametre måles. Ved bekræftet pancreatitis, skal teriflunomid seponeres, og en accelereret eliminationsprocedure igangsættes (se pkt. 5.2).

Lactose

Eftersom AUBAGIO-tabletterne indeholder lactose, bør patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption ikke tage dette lægemiddel.

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- C_{\max} 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- C_{\max} og -AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 og 1,54 gange) og levonorgestrel- C_{\max} 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: caffeine

Gentagne doser teriflunomid gav et fald i middel-caffein- C_{\max} 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- C_{\max} 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- C_{\max} 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 kontrceptiva. Piger og/eller forældre/omsorgsperson til piger skal informeres om behovet for at kontakte behandlende læge hvis pigen, der er i behandling med AUBAGIO, får sin første menstruation. De nye patienter i den fertile alder skal rådgives om antikonception og den potentielle risiko for fosteret. Henvi sning til gynækolog bør overvejes.

Patienten skal informeres om omgående at afbryde behandlingen med AUBAGIO 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 kontrceptiva 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

AUBAGIO 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, diarré, 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 attackvise former for MS (recidiverende multipel sklerose, RMS).

Nedenfor er vist bivirkninger indberettet fra placebokontrollerede studier med AUBAGIO 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ 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, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Cystitis, Viral gastroenteritis, Herpesvirusinfektioner ^b , Tandinfektion, Laryngitis, Tinea pedis	Alvorlige infektioner herunder sepsis ^a			

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		Neutropeni ^b , Anæmi	Let trombocytopeni (trombocyttal <100x10 ⁹ /l)			
Immunsystemet		Lette allergiske reaktioner	Hypersensitivitetsreaktioner (øjeblikkelig eller forsinket) herunder anafylaksi og angioødem			
Psykiske forstyrrelser		Angst				
Nervesystemet	Hovedpine	Paræstesi, Iskias, Karpaltunnelsyndrom,	Hyperæstesi, Neuralgi, Perifer neuropati			
Hjerteforstyrrelser		Palpitation				
Vaskulære sygdomme		Hypertension ^b				
Luftveje, thorax og mediastinum			Interstitiel lungesygdom			Pulmonal hypertension
Mave-tarm-kanalen	Diarre, Kvalme	Pancreatitis ^{b,c} Smerter i den øverste del af maven, Opkastning, Tandpine	Stomatitis, Colitis			
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) ^b	Forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT) ^b , Forhøjet aspartataminotransferase ^b		Akut hepatitis		Lægemiddelinduceret leverskade (DILI)
Metabolisme og ernæring			Dyslipidæmi			
Hud og subkutane væv	Alopeci	Udslæt, Akne	Neglelidelser Psoriasis (herunder pustuløs psoriasis) ^{a,b} Svære hudreaktioner ^a			
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskel- og knoglesmerter, Myalgi, Arthralgi				
Nyrer og urinveje		Pollakisuri				
Det reproduktive system og mammae		Menoragi				

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter, Asteni ^a				
Undersøgelser		Vægttab, Nedsat neutrofil ^b , Nedsat leukocyt-tal ^b , Blodkreatin fosfo-kinase øget				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Posttraumatisk 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 <i>baseline</i> – 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 \leq med 3 gange ULN, sås hyppigere i de teriflunomid-behandlede grupper sammenlignet med placebo. Hyppigheden af stigning \geq 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.

Virksomheder 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 lymfocytaltal) observeredes i placebokontrollerede forsøg med AUBAGIO 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 korregerende 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 teriflunomid *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 [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

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).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Dihydroorotat dehydrogenase (dhodh) hæmmere, 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 lymfocytallet, mindre end $0,3 \times 10^9/l$, 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

AUBAGIOs 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 attack i løbet af året forud for undersøgelsen eller mindst 2 attack i løbet af de sidste 2 år forud for undersøgelsen. Ved studiestart havde patienterne en EDSS-score (*Expanded Disability Status Scale*) $\leq 5,5$. 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 attack 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 opfølgingsresultater 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 attack i løbet af året forud for undersøgelsen eller mindst 2 attack i løbet af de sidste 2 år forud for undersøgelsen. Ved studiestart havde patienterne en EDSS-score (*Expanded Disability Status Scale*) $\leq 5,5$.

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 gennemsnitslige antal angreb 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 gennemsnitslige 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)

	TEMZO-studiet		TOWER-studiet	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Kliniske resultater				
Årlig angrebs-rate <i>Risikoforskel (95 % KI)</i>	0,37 -0,17 (-0,26; -0,08)***	0,54	0,32 -0,18 (-0,27; -0,09)****	0,50
Angrebsfri _{uge 108} Relativ risiko (95 % KI)	56,5% 0,72, (0,58; 0,89)**	45,6%	57,1% 0,63, (0,50; 0,79)****	46,8%
3-måneders vedvarende progression _{uge 108} Relativ risiko (95 % KI)	20,2% 0,70 (0,51, 0,97)*	27,3%	15,8% 0,68 (0,47; 1,00)*	19,7%
6-måneders vedvarende progression _{uge 108} Relativ risiko (95 % KI)	13,8% 0,75 (0,50; 1,11)	18,7%	11,7% 0,84 (0,53; 1,33)	11,9%
MR-endepunkter			Ikke vurderet	
Forskel i BOD _{uge 108} ⁽¹⁾ <i>Forskel relativ til placebo</i>	0,72 67%***	2,21		
Gennemsnitligt antal Gd- forstærkede læsioner ved uge 108 <i>Forskel relativ til placebo (95 % KI)</i>	0,38 -0,80 (-1,20; -0,39)****	1,18		
Antal af unikke, aktive læsioner /scanning <i>Forskel relativ til placebo (95 % KI)</i>	0,75 69% (59%; 77%)****	2,46		

**** 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 TEMZO (n=127) blev der observeret konsistent behandlingseffekt på angreb og tid til 3 måneders vedvarende progression. Grundet studiets design blev høj sygdomsaktivitet defineret som 2 eller flere angreb 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 angreb i det forgående år i behandling og mindst 9 T2 hyperintense læsioner ved kranial MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller for patienter, der havde en uforandret eller øget angrebs-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 (atak) 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 subkutan 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 atak over en periode på 1 år eller mindst 2 angreb 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 atak. Patienter med et klinisk atak 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 atak efter randomisering. Tid til første bekræftede kliniske atak 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 $\leq 5,5$; 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 atak 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 atak 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 attack, Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attack ved uge 96 <i>Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attack ved uge 48</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
<i>Hazard Ratio (95 % KI)</i>	0,66 (0,39; 1,11)^	
Tid til første bekræftede kliniske attack eller høj MR-aktivitet, Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attack eller høj MR-aktivitet ved uge 96 <i>Sandsynlighed (95 % KI) for bekræftet attack eller høj MR-aktivitet ved uge 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)*	
Vigtigste MR-endepunkter		
Justeret antal nye eller forstørrede T2-læsioner, Estimat (95 % KI) <i>Estimat (95 % KI), post-hoc analyse er også justeret for T2-tal ved baseline</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 risiko (95 % KI) Relativ risiko (95 % KI), <i>post-hoc analyse er også justeret for T2-tal ved baseline</i>	0,45 (0,29; 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
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<0,0001 Sandsynlighed 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 AUBAGIO 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 plasmakonzentration 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 ($t_{1/2z}$) 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 intestinallyt 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 aldre

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 handyrener 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, indlæringssevne 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 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

7 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talcum
Macrogol 8000
Indigocarmin-aluminiumpigment (E132)
Gul jernoxid (E172)

14 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talcum
Macrogol 8000
Indigocarmin-aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

Polyamid/aluminium/poly(vinylchlorid)-aluminium-blister indsat i hylster (28 filmovertrukne tabletter) og pakket i en æske med 28 filmovertrukne tabletter.

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

Polyamid/aluminium/poly(vinylchlorid)-aluminium-blister indsat i hylster (14 og 28 filmovertrukne tabletter) og pakket i æsker med 14, 28, 84 (3 hylstre med 28) og 98 (7 hylstre med 14) filmovertrukne tabletter.

Pakninger med perforerede en-dosis blister i polyamid/aluminium/poly(vinylchlorid)-aluminium i æsker med 10 x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/838/006 28 tabletter

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2013

Dato for seneste fornyelse: 28. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
France

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
France

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstillere, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) i hvert enkelt land blive enige med de nationale myndigheder om et uddannelsesprogram.

I ethvert land, hvor AUBAGIO bliver markedsført, skal MAH efter diskussion og enighed med de nationale myndigheder sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at anvende AUBAGIO, i forbindelse med markedsføring og efter markedsføring får udleveret følgende materialer:

- Produktresumé
- Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner
- Patientuddannelseskort

Uddannelsesmateriale for sundhedspersonerne skal omfatte følgende hovedelementer:

1. Lægerne skal drøfte nedenstående specifikke sikkerhedsmæssige anliggender ved AUBAGIO med deres patienter, inklusive test og forholdsregler, der er nødvendige for en sikker anvendelse ved første recept og regelmæssigt under behandlingen:

- Risiko for leverpåvirkning
 - Leverfunktionstest er nødvendige før behandlingsstart og periodevist under behandlingen.
 - Informere patienten om tegn og symptomer ved leversygdom og nødvendigheden af at fortælle det til sundhedspersonalet, hvis patienten oplever tegn på leversygdom.
- Mulig risiko for teratogenicitet
 - Minde kvinder i den fertile alder om, inklusive unge/deres forældre/omsorgsperson, at AUBAGIO er kontraindiceret hos gravide kvinder og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektiv prævention under og efter behandlingen.
 - Regelmæssigt vurdere muligheden for graviditet hos kvindelige patienter, herunder patienter under 18 år.
 - Informere piger og/eller forældre/omsorgsperson til piger om vigtigheden af at fortælle det til den behandlende læge, hvis pigen får sin første menstruation under behandlingen med AUBAGIO. Patienter, der kommer i den fertile alder, skal rådgives om prævention og den potentielle risiko for fosteret.
 - Tjekke graviditetsstatus før behandlingsstart.
 - Informere kvinder i den fertile alder om nødvendigheden af at anvende effektiv antikonception under og efter behandling med teriflunomid.
 - Minde kvindelige patienter om at informere deres læge med det samme, hvis de stopper med at anvende antikonception, eller før de skifter antikonceptionsmetode.
 - Hvis en kvinde bliver gravid på trods af anvendelse af antikonception, skal hun stoppe med at tage AUBAGIO og straks kontakte sin læge, som vil:
 - overveje og drøfte den accelererede eliminationsprocedure med kvinden.
 - rapportere alle tilfælde af graviditet til <indehaveren af markedsføringstilladelsen> ved at ringe til <det lokale nummer> eller besøge <URL>, uanset om der er observeret en bivirkning.
 - kontakte <indehaveren af markedsføringstilladelsen> for information vedrørende målingen af teriflunomid plamakoncentration.
- Risiko for hypertension
 - Tjekke, om der er hypertension i anamnesen. Forhøjet blodtryk skal behandles passende under behandlingen.

- Nødvendigheden af at måle blodtrykket før behandlingen og periodevist under behandling.
- Risiko for hæmatologiske virkninger
 - Drøfte risikoen for fald i antallet af blodlegemer (påvirker hovedsageligt hvide blodlegemer) og behovet for komplet blodtælling før behandlingen og periodevist under behandling baseret på tegn og symptomer.
- Risiko for infektioner/alvorlige infektioner
 - Drøfte nødvendigheden af at kontakte deres MS-læge og/eller praktiserende læge i tilfælde af tegn og symptomer på infektion, eller hvis patienten tager andre lægemidler, som påvirker immunsystemet. Hvis der forekommer alvorlig infektion bør den accelererede eliminationsprocedure overvejes.

2. En påmindelse om at udlevere et "Patientuddannelseskort" til patienter/omsorgspersonen, at udfylde kontaktoplysningerne og udlevere et nyt "Patientuddannelseskort" om nødvendigt.

3. En påmindelse om regelmæssigt, ved hver konsultation, at gennemgå indholdet af "Patientuddannelseskortet" med patienten/omsorgspersonen, dog mindst én gang om året under behandlingen;

4. Opfordre patienter til at kontakte deres MS-læge og/eller praktiserende læge, hvis de oplever nogen af de tegn eller symptomer, der er nævnt i "Patientuddannelseskortet";

5. Ved receptfornyelse skal der tjekkes for bivirkninger, løbende risici og forebyggelse af sådanne skal diskuteres, og det skal kontrolleres, at der udføres tilstrækkelig monitorering.

Patientuddannelseskortet er tilpasset informationen i mærkningen og indeholder følgende hovedelementer:

1. En påmindelse for både patienter og alle sundhedspersoner, der er involveret i deres behandling, med information om, at patienten er i behandling med lægemidlet teriflunomid, som:

- ikke må anvendes til gravide
- kræver samtidig brug af effektiv antikonception for kvinder i den fertile alder.
- kræver, at graviditetsstatus tjekkes før behandling.
- påvirker leverfunktionen.
- påvirker blodtallet og immunsystemet.

2. Information, som oplyser patienten om vigtige bivirkninger:

- at holde øje med bestemte tegn og symptomer, som kan indikere leversygdom eller infektion, og hvis nogen af disse opstår, om at kontakte lægen med det samme.
- at kvindelige patienter skal fortælle deres læge, hvis de ammer.
- at minde kvinder i den fertile alder, herunder piger og/eller deres forældre/omsorgspersoner om:
 - at bruge effektiv antikonception under og efter behandling med teriflunomid.
 - at lægen vil rådgive om den potentielle risiko for fosteret og om nødvendigheden af at anvende effektiv prævention.
 - at stoppe behandlingen med teriflunomid straks, hvis de har mistanke om graviditet, og kontakte deres læge med det samme.
- at minde forældre/omsorgspersoner eller piger om:
 - at kontakte lægen, når pigen får sin første menstruation, så lægen kan rådgive om den potentielle risiko for fosteret og nødvendigheden af at anvende prævention.
- hvis patienten bliver gravid:
 - Informere både patient og sundhedspersoner om den accelererede eliminationsprocedure
- at minde patienter om at vise "Patientuddannelseskortet" til læger/sundhedspersonale involveret i deres pleje (specielt i nødsituationer, og/eller hvis deres læge/sundhedspersonale er nye).
- at nedskrive datoen for første recept og kontaktoplysninger på den ordinerende læge.

3. Opfordre patienterne til at læse indlægssedlen grundigt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter
teriflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/838/006 28 tablets

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AUBAGIO 7 MG

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLIGGENDE EMBALLAGE

HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter
teriflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

Ugedage

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

Mere information om Aubagio
QR-kode angives + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 7 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter
teriflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 14 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 (3 hylstre med 28) filmovertrukne tabletter
98 (7 hylstre med 14) filmovertrukne tabletter
10x1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

AUBAGIO 14 MG

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLIGGENDE EMBALLAGE

HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter
teriflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 14 mg teriflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

Ugedage

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

Mere information om Aubagio
QR-kode angives + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

UNIT-DOSE BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg tabletter
teriflunomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUBAGIO 14 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

AUBAGIO 7 mg filmoovertrukne tabletter AUBAGIO 14 mg filmoovertrukne tabletter Teriflunomid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AUBAGIO
3. Sådan skal du tage AUBAGIO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

AUBAGIO indeholder det aktive stof teriflunomid, som er et immunmodulerende middel, der justerer immunsystemet til at begrænse sit angreb på nervesystemet.

Hvad anvendes AUBAGIO til

AUBAGIO anvendes til behandling af voksne, børn og unge (10 år og derover) med attackvis multipel sklerose (MS).

Hvad er multipel sklerose

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet. Centralnervesystemet består af hjernen og rygmargen. Ved multipel sklerose ødelægges betændelse den beskyttende kappe (kaldet myelin), som ligger omkring nerverne i centralnervesystemet, hvilket forhindrer nerverne i at fungere normalt.

Personer, der lider af attackvis multipel sklerose, oplever gentagne anfald (attakker) med fysiske symptomer, der skyldes, at nerverne ikke fungerer, som de skal. Disse symptomer varierer fra patient til patient, men omfatter normalt:

- gangbesvær
- synsproblemer
- balanceproblemer.

Symptomerne kan forsvinde fuldstændigt, når angrebet er ovre, men med tiden kan nogle af problemerne fortsætte mellem angrebene. Dette kan medføre nedsat fysisk funktion, der kan gribe forstyrrende ind i dagligdagens aktiviteter.

Hvordan AUBAGIO virker

AUBAGIO hjælper med at beskytte mod angreb på centralnervesystemet fra immunsystemet og ved at begrænse stigningen i visse hvide blodlegemer (lymfocytter). Dette begrænser samtidig betændelsen, som leder til nervebeskadigelse ved MS.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AUBAGIO

Tag ikke AUBAGIO:

- hvis du er allergisk over for teriflunomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i AUBAGIO (angivet i punkt 6)
- hvis du nogensinde har udviklet alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blisterdannelse og/eller sår i munden efter at have taget teriflunomid eller leflunomid
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du er gravid, tror, du kan være gravid, eller ammer
- hvis du har alvorlige sygdomme, der påvirker immunsystemet f.eks. erhvervet immundefekt syndrom (AIDS)
- hvis du har alvorlige problemer med rygmarven, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller et nedsat antal blodplader
- hvis du lider af en alvorlig infektion
- hvis du har en alvorlig nyresygdom, som kræver dialyse
- hvis du har en meget lav koncentration af proteiner i blodet (hypoproteinæmi)

Spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AUBAGIO:

- Hvis du har leverproblemer og/eller indtager store mængder alkohol. Din læge vil muligvis tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer. Hvis dine blodprøver viser, at der er et problem med din lever, vil lægen muligvis standse behandlingen med AUBAGIO. Læs oplysningerne under punkt 4.
- Hvis du har forhøjet blodtryk (hypertension), uanset om dette behandles med medicin eller ej. Aubagio kan forårsage en stigning i blodtrykket. Lægen vil tjekke dit blodtryk før behandlingsstart og regelmæssigt derefter. Læs oplysningerne under punkt 4.
- Hvis du har en infektion. Før du tager AUBAGIO, vil lægen kontrollere, at du har et tilstrækkeligt antal hvide blodlegemer og blodplader i blodet. Da Aubagio nedsætter antallet af hvide blodlegemer i blodet, kan det have betydning for bekæmpelse af infektionen. Hvis du tror, du har en infektion, vil lægen muligvis tage blodprøver for at kontrollere de hvide blodlegemer. Herpesvirusinfektioner, herunder oral herpes og herpes zoster (helvedesild), kan forekomme ved behandling med teriflunomid. I nogle tilfælde er der forekommet alvorlige komplikationer. Du bør straks informere din læge, hvis du har mistanke om, at du har symptomer på herpesvirusinfektioner. Læs oplysningerne under punkt 4.
- Hvis du har svære hudreaktioner.
- Hvis du har åndedrætssymptomer.
- Hvis du har svaghed, følelsesløshed og smerte i hænder og fødder.
- Hvis du skal vaccineres.
- Hvis du tager leflunomid sammen med AUBAGIO.
- Hvis du skifter til eller fra AUBAGIO.
- Hvis du skal have taget en særlig blodprøve (calciumniveau). Målingen kan vise fejlagtige lave calciumniveauer.

Åndedrætsreaktioner

Fortæl det til din læge, hvis du har uforklarlig hoste og dyspnø (åndenød). Din læge kan foretage yderligere tests.

Børn og unge

AUBAGIO bør ikke anvendes til børn under 10 år, da det ikke er blevet undersøgt hos MS-patienter i denne aldersgruppe.

Ovenstående advarsler og forsigtighedsregler gælder også for børn. Følgende oplysninger er vigtige for børn og deres omsorgspersoner:

- der er set betændelse i bugspytkirtlen hos patienter, der får teriflunomid. Dit barns læge vil muligvis tage blodprøver, hvis der er mistanke om betændelse i bugspytkirtlen.

Brug af anden medicin sammen med AUBAGIO

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Du skal især fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogle af følgende:

- leflunomid, methotrexat eller andre lægemidler, der påvirker immunsystemet (ofte kaldet immunosuppressiva eller immunmodulatorer)
- rifampicin mod tuberkulose og andre infektioner
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin mod epilepsi
- perikon - et naturlægemiddel mod depression
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mod sukkersyge
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotecan mod kræft
- duloxetine mod depression, ufrivillig vandladning (urininkontinens) eller nyresygdom ved sukkersyge
- alosetron til behandling af kraftig diarre
- theophyllin mod astma
- tizanidin, der virker muskelafslappende
- warfarin, et såkaldt antikoagulerende middel, der bruges til at gøre blodet mere tyndtflydende (dvs. tyndere) for at undgå blodpropper
- p-piller (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin eller ciprofloxacin mod infektioner
- indomethacin eller ketoprofen mod smerter eller gigt
- furosemid mod hjertelidelser
- cimetidin for at nedsætte produktionen af mavesyre
- zidovudin mod hiv
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mod forhøjet kolesterol (hyperkolesterolæmi)
- sulfasalazin mod inflammatorisk tarmsygdom eller leddegigt (reumatoid arthritis)
- colestyramin mod forhøjet kolesterol eller mod kløe ved leversygdom
- aktivt kul for at reducere optagelsen af medicin eller andre stoffer

Graviditet og amning

Tag ikke AUBAGIO, hvis du er, eller tror du kan være, **gravid**. Hvis du er gravid eller bliver gravid, mens du tager AUBAGIO, er der en øget risiko for, at dit barn kan tage skade. Kvinder i den fødedygtige alder må kun tage dette lægemiddel, hvis de bruger en effektiv præventionsmetode.

Hvis din datter får sin første menstruation under behandlingen med AUBAGIO skal du informere lægen, som vil give specialvejledning vedrørende prævention og de mulige risici i tilfælde af graviditet.

Fortæl det til din læge, hvis du planlægger at blive gravid efter behandlingen med AUBAGIO. Det er vigtigt at sikre, at indholdet af dette lægemiddel i blodet er tilstrækkeligt lavt, før du forsøger at blive gravid. Den normale udskillelse af det aktive stof kan vare op til 2 år, men tiden kan reduceres til nogle få uger ved at tage visse bestemte lægemidler, som øger den hastighed, hvormed AUBAGIO udskilles fra kroppen. I alle tilfælde skal der tages en blodprøve for at bekræfte, at det aktive stof i tilstrækkelig grad er fjernet fra kroppen, og du skal have en bekræftelse fra din læge på, at koncentrationen af AUBAGIO i blodet er lav nok til, at du kan forsøge at blive gravid.

Spørg lægen, hvis du vil have yderligere oplysninger om laboratorieprøverne.

Hvis du har mistanke om, at du er blevet gravid, mens du tager AUBAGIO eller i en periode på to år efter, du har stoppet behandlingen, skal du **straks** stoppe med at tage AUBAGIO og henvende dig til din læge med henblik på at få lavet en graviditetstest. Hvis denne test bekræfter, at du er gravid, vil din læge muligvis foreslå en behandling med visse lægemidler, der kan sikre en hurtig og tilstrækkelig fjernelse af AUBAGIO fra din krop, da dette kan nedsætte risikoen for dit barn.

Prævention

Du skal anvende en sikker præventionsmetode under og efter behandlingen med AUBAGIO. Teriflunomid forbliver i blodet længe efter, at du er holdt op med at tage det. Bliv ved med at bruge sikker prævention, efter du har afsluttet behandlingen.

- Du skal fortsætte med dette, indtil koncentrationen af AUBAGIO i blodet er tilstrækkeligt lav - din læge vil kontrollere dette.

- Tal med din læge om, hvilken præventionsmetode der passer bedst til dig og muligheden for at skifte til en anden præventionsmetode, hvis der er behov for dette.

Du må ikke tage AUBAGIO, når du ammer, da teriflunomid udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AUBAGIO kan medføre svimmelhed, hvilket kan svække din evne til at reagere og koncentrere sig. Hvis dette sker for dig, må du ikke køre motorkøretøj eller betjene maskiner.

AUBAGIO indeholder lactose

AUBAGIO indeholder lactose (en type sukker). Hvis du har fået at vide af lægen, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

AUBAGIO indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage AUBAGIO

Behandlingen med AUBAGIO vil blive styret af en læge, der har erfaring med behandling af multipel sclerose.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Voksne

Den anbefalede dosis er 1 tablet på 14 mg dagligt.

Børn og unge (10 år og derover)

Dosis afhænger af kropsvægten:

- Børn, der vejer over 40 kg: 1 tablet på 14 mg dagligt.
- Børn, der vejer 40 kg eller derunder: 1 tablet på 7 mg dagligt.

Hos børn og unge, der når en stabil kropsvægt på over 40 kg, vil lægen ændre dosis til 1 tablet på 14 mg dagligt.

Anvendelsesmåde

AUBAGIO er beregnet til at blive taget gennem munden (oral anvendelse). Du skal tage AUBAGIO hver dag som en enkelt dosis. Du kan tage AUBAGIO når som helst i løbet af dagen.

Du skal synke tabletten hel med lidt vand.

AUBAGIO kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget AUBAGIO

Hvis du har taget for meget AUBAGIO, skal du straks kontakte lægen. Du kan få bivirkninger svarende til de bivirkninger, der er beskrevet i punkt 4.

Hvis du har glemt at tage AUBAGIO

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Tag den næste dosis som planlagt.

Hvis du holder op med at tage AUBAGIO

Du må ikke stoppe med at tage AUBAGIO eller ændre dosis uden først at tale med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige. **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du bemærker nogle af følgende alvorlige bivirkninger.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Betændelse i bugspytkirtlen, der kan have symptomer såsom smerter i maveregionen, kvalme eller opkastning (hyppigheden er almindelig hos pædiatriske patienter og ikke almindelig hos voksne patienter).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Allergiske reaktioner der kan have symptomer som udslæt, nældefeber, hævede læber, tunge eller ansigt eller pludseligt åndedrætsbesvær.
- Alvorlige hudreaktioner der kan inkludere symptomer som hududslæt, blisterdannelse, feber eller sår i munden.
- Alvorlige infektioner eller sepsis (en potentielt livstruende type infektion) der kan have symptomer som høj feber, rysten, kuldegysninger, reduceret urindannelse eller konfusion
- Lungebetændelse der kan have symptomer som åndenød eller vedvarende hoste

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Alvorlig leversygdom der kan have symptomer som gulfarvning af huden samt det hvide i øjnene, urin, der er mørkere end normalt, uforklarlig kvalme og opkastning eller mavesmerter

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheder:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Diarre, kvalme
- Forhøjet ALAT (en stigning i blodets indhold af visse leverenzymmer) påvist ved hjælp af en blodprøve
- Udtynding af håret

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Influenza, infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, bronkitis, bihulebetændelse, ondt i halsen og ubehag, når der skal synkes, blærebetændelse, mave-tarminfektion forårsaget af virus, tandinfektion, strubekatar, fodsvamp
- Herpesvirusinfektioner, herunder forkølelsessår og herpes zoster (helvedesild) med symptomer såsom blærer, svie, kløe, følelsesløshed eller smerter i huden, typisk på den ene side af overkroppen eller ansigtet og andre symptomer som feber og svaghed
- Laboratorieværdier: Et nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), ændring i testresultater for lever og hvide blodlegemer (se pkt. 2), samt forhøjelse af et muskelenzym (kreatin fosfokinase) er blevet observeret.
- Lette allergiske reaktioner
- Angstfølelse
- Prikkende, snurrende fornemmelse i huden, følelse af svaghed, følelsesløshed, snurrende fornemmelse eller smerter over lænden (iskias), følelsesløse, brændende, prikkende eller smertende hænder og fingre (karpaltunnelsyndrom)
- Følelse af hjertebanken
- Forhøjet blodtryk
- Opkastning, tandpine, smerter i den øverste del af maven
- Udslæt, akne
- Smerter i sener, led, knogler eller muskler
- Hyppigere vandladning
- Kraftig menstruation
- Smerter

- Manglende energi eller følelse af kraftsløshed (asteni)
- Vægttab

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Nedsat antal blodplader (mild trombocytopeni)
- Øget følsomhed særligt i huden, jagende eller dunkende smerter langs en eller flere nerver, nerveproblemer i arme eller ben (perifer neuropati)
- Neglelidelser, alvorlige hudreaktioner
- Posttraumatisk smerte
- Psoriasis
- Betændelse i munden/læberne
- Unormalt indhold af fedt (lipider) i blodet
- Betændelse i tyktarmen (colitis)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Leverbetændelse eller leverskade

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Respiratorisk hypertension

Børn (10 år og derover) og unge

Ovenstående bivirkninger gælder også for børn og unge. Følgende yderligere oplysninger er vigtige for børn, unge og deres omsorgspersoner:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Betændelse i bugspytkirtlen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hylsteret med blisterkort efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AUBAGIO indeholder

- Aktivt stof: teriflunomid.

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter

- Hver tablet indeholder 7 mg teriflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (type A), hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose,

titanidioxid (E171), talcum, macrogol 8000, indigocarmin-aluminiumpigment (E132) og gul jernoxid (E172) (se punkt 2 "Aubagio indeholder lactose").

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter

- Hver tablet indeholder 14 mg teriflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (type A), hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, titanidioxid (E171), talcum, macrogol 8000, indigocarmin-aluminiumpigment (E132) (se punkt 2 "Aubagio indeholder lactose").

Udseende og pakningsstørrelser

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter (tabletter)

De filmovertrukne tabletter er helt lyse grønblålige grå til svagt grønblå sekskantede filmovertrukne tabletter med påtryk ('7') på den ene side og præget med virksomhedens logo på den anden side.

AUBAGIO 7 mg filmovertrukne tabletter leveres i kartonæsker indeholdende 28 tabletter i hylsterpakninger med integrerede blistere.

AUBAGIO 14 mg filmovertrukne tabletter (tabletter)

De filmovertrukne tabletter er svagt blå til pastelblå femkantede filmovertrukne tabletter med påtryk ('14') på den ene side og præget med virksomhedens logo på den anden side.

AUBAGIO filmovertrukne tabletter leveres i kartonæsker indeholdende:

- 14, 28, 84 og 98 tabletter i hylsterpakninger med integrerede blistere.
- 10x1 tabletter i perforerede en-dosis blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
Frankrig

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Du kan også finde indlægssedlen og patientkortet med sikkerhedsoplysninger med nedenstående QR-kode.

QR-kode angives + www.qr-aubagio-sanofi.eu