

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AUBAGIO 14 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 14 mg teriflunomid içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet 72 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Soluk mavi ile pastel mavi arası, bir yüzünde "14" ve diğer yüzünde kurumsal logo basılı, beşgen film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AUBAGIO, relaps remitting multipl sklerozu (MS) olan yetişkin hastaların tedavisi için endikedir (Etkinliğin belirlendiği popülasyona ilişkin önemli bilgiler için lütfen bölüm 5.1'e bakınız).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, multipl sklerozun yönetiminde deneyimli olan bir hekim tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir.

Pozoloji:

AUBAGIO'nun önerilen dozu günlük 14 mg'dır.

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler oral kullanım içindir. Tabletler su ile bütün halinde yutulmalıdır. AUBAGIO yemekten önce veya sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta veya ciddi böbrek yetmezliğine sahip olup diyalize girmeyen hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Ciddi böbrek yetmezliğine sahip olup diyalize giren hastalar değerlendirilmemiştir. Teriflunomid, bu popülasyonda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Teriflunomid, ciddi karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

10 ila 18 yaşından küçük çocuklarda AUBAGIO'nun güvenlilik ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Multipl sklerozun tedavisine yönelik olarak doğumdan itibaren 10 yaşına kadar olan çocuklarda teriflunomid kullanımı mevcut değildir.

Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin yetersiz veri nedeniyle AUBAGIO, 65 yaş ve üzeri hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda (Child-Pugh sınıf C)
- Gebe kadınlar veya teriflunomid tedavisi sırasında ve plazma düzeyleri 0.02 mg/l üzerinde olduğu sürece sonrasında güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanmayan doğum potansiyeline sahip kadınlar (bkz. bölüm 4.6). Tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).
- Emziren kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.6)
- Ciddi bağışıklık yetmezliği durumlarına sahip hastalarda, örn. AIDS.
- Ciddi derecede azalmış kemik iliği fonksiyonuna veya ciddi anemi, lökopeni, nötropeni veya trombositopeniye sahip hastalarda
- İyileşene kadar ciddi aktif enfeksiyona sahip hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- Bu hasta grubundaki klinik deneyim yetersiz olduğundan ciddi böbrek yetmezliğine sahip olup diyalize giren hastalarda
- Ciddi hipoproteinemiye sahip hastalar, örn. nefrotik sendrom.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzleme

Tedavi öncesinde

Teriflunomid tedavisine başlamadan önce şunlar değerlendirilmelidir:

- Kan basıncı
- Alanin aminotransferaz (ALT/SGPT)
- Diferansiyel beyaz kan hücresi (akyuvar) ve trombosit sayısı dahil olmak üzere tam kan hücre sayımı.

Tedavi sırasında

Teriflunomid tedavisi sırasında şunlar değerlendirilmelidir:

- Kan basıncı
- Alanin aminotransferaz (ALT/SGPT)
- Tedavi sırasındaki belirti ve semptomlara (örn. enfeksiyon) dayanarak tam kan hücre sayımı yapılmalıdır.

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Teriflunomid, plazmadan yavaşça atılır. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü olmadan, 0.02 mg/l'nin altında plazma konsantrasyonlarına ulaşmak ortalama 8 ay sürer, ancak madde klerensindeki ayrı varyasyon nedeniyle bu süre 2 yıla kadar çıkabilir. Teriflunomidin bırakılmasından sonra herhangi bir zamanda hızlandırılmış eliminasyon prosedürü kullanılabilir (prosedür ayrıntıları için Bölüm 4.6 ile 5.2'ye bakınız).

Hepatik etkiler

Teriflunomid alan hastalarda karaciğer enzimlerinde artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu artışlar, çoğunlukla tedavinin ilk 6 ayında meydana gelmiştir.

Karaciğer enzimleri teriflunomid terapisine başlamadan önce, tedavinin ilk 6 ayı boyunca iki haftada bir ve tedavi sonrasında her 8 haftada bir ya da açıklanamayan hulanı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksi veya sarılık ve/veya koyu renkli üre gibi klinik belirti ve semptomlarla gösterildiği şekilde değerlendirilmelidir. Normal üst limitin 2 ve 3 katı olan ALT (SGPT) artışları için, haftalık izleme gerçekleştirilmelidir. Karaciğer hasarından şüphelenilmesi durumunda Teriflunomid tedavisi kesilmelidir; artan karaciğer enzimlerinin (ULN'nin 3 katından yüksek) doğrulanması durumunda teriflunomid tedavisinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Önceden karaciğer hastalığı olan hastalar, teriflunomid alırken artan karaciğer enzimleri geliştirmeye ilişkin yüksek riske sahiptir ve karaciğer hastalığının belirtilerine ilişkin olarak yakından izlenmelidir.

Tıbbi ürün, yüksek miktarlarda alkol tüketen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Teriflunomid proteine oldukça bağımlı olduğundan ve bağlanma, albümin konsantrasyonlarına bağlı olduğundan, bağlanmayan plazma teriflunomid konsantrasyonlarının, nefrotik sendromda olduğu gibi hipoproteinemili hastalarda artmasını beklenebilir. Teriflunomid ciddi hipoproteinemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kan basıncı

Teriflunomid tedavisi sırasında kan basıncı artışı görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Teriflunomid tedavisinin başlangıcından önce ve sonrasında periyodik olarak kan basıncı kontrol edilmelidir. Kan basıncı artışı teriflunomid tedavisi öncesince ve sırasında uygun bir şekilde yönetilmelidir.

Enfeksiyonlar

Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon giderilene kadar teriflunomid tedavisinin başlangıcı ertelenmelidir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, teriflunomid ile ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Ancak AUBAGIO'nun immunomodülatör etkisine bağlı olarak, hastada ciddi bir enfeksiyonun gelişmesi durumunda, AUBAGIO tedavisinin askıya alınması düşünülmeli ve terapiye yeniden başlamadan önce fayda ve riskler değerlendirilmelidir. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, kolestimamin veya kömür ile hızlandırılmış eliminasyon düşünülmelidir.

AUBAGIO alan hastalara, enfeksiyonun etkilerini bir hekime bildirmeleri söylenmelidir. Aktif akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar, enfeksiyon(lar) giderilene kadar AUBAGIO tedavisine başlamamalıdır.

Klinik çalışmalarda sistematik olarak tüberküloz izlemesi gerçekleştirilmediğinden latent tüberküloz enfeksiyonuna sahip hastalarda AUBAGIO'nun güvenliği bilinmemektedir. Tüberküloz izlemesinde pozitif sonuç alan hastalar için, AUBAGIO tedavisinden önce hastalar standart tıbbi uygulama ile tedavi edilir.

Solunuma bağlı reaksiyonlar

Klinik deneylerde teriflunomid ile hiçbir interstisyel akciğer hastalığı (ILD) vakası rapor edilmemiştir. Ancak, ana bileşik olan leflunomid tedavisi sırasında potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olan ILD rapor edilmiştir. ILD, terapi sırasında akut olarak ortaya çıkabilir; leflunomid tedavisi sırasında ILD geçmişi olan hastalarda risk yüksektir.

Sürekli öksürük ve nefes darlığı gibi pulmoner semptomlar, tedavinin kesilmesi ve uygun şekilde daha ayrıntılı incelemenin nedeni olabilir.

Hematolojik etkiler

Taban çizgisinden %15'ten az olan ve beyaz kan hücre sayısını etkileyen ortalama bir azalma gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Önlem olarak, tedaviye başlamadan önce diferansiyel beyaz kan hücre sayımı ve plateletleri de kapsayan güncel bir tam kan sayımı mevcut olmalı ve klinik belirti ve semptomlarla (örn., enfeksiyonlar) gösterildiği şekilde AUBAGIO terapisi sırasında tam kan sayımı değerlendirilmelidir.

Önceden anemi, lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalar ile kemik iliği fonksiyonu bozulmuş hastalar veya kemik iliği supresyonu riski olan hastalarda, hematolojik bozukluk riski yüksektir. Böyle etkilerin ortaya çıkması durumunda, teriflunomidin plazma düzeylerini düşürmek için hızlandırılmış eliminasyon prosedürü (yukarı bakınız) değerlendirilmelidir.

Pansitopeni dahil olmak üzere ciddi hematolojik reaksiyonların söz konusu olması durumunda, AUBAGIO veya herhangi bir konkomitant miyelosüpresif tedavi kesilmeli ve teriflunomid hızlandırılmış eliminasyon prosedürü değerlendirilmelidir.

Cilt reaksiyonları

Klinik deneylerde teriflunomid ile hiçbir ciddi cilt reaksiyonu vakası rapor edilmemiştir. Ana bileşik olan leflunomid ile tedavi edilen hastalarda, çok nadir Stevens-Johnson sendromu vakaları veya toksik epidermal nekroliz rapor edilmiştir.

Ülseratif stomatit durumunda, teriflunomid uygulaması kesilmelidir. Ciddi yaygın majör cilt reaksiyonlarına (Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz-Lyell sendromu) ilişkin şüphe uyandıran cilt reaksiyonlarının ve/veya mukozal reaksiyonların gözlenmesi durumunda, teriflunomid ve olası olarak bağlantılı olan tüm diğer tedaviler kesilmeli ve hızlandırılmış prosedür derhal başlatılmalıdır. Böyle durumlarda hasta teriflunomide tekrar maruz bırakılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Periferik nöropati

AUBAGIO alan hastalarda periferik nöropati vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). AUBAGIO'nun kesilmesinden sonra çoğu hastanın durumu iyiye gitmiştir. Ancak, final sonuç açısından geniş bir değişkenlik söz konusudur, bazı hastalarda nöropati giderilirken bazı hastalarda kalıcı semptomlar oluşmuştur. AUBAGIO alan bir hastada doğrulanmış periferik nöropatinin gelişmesi durumunda, AUBAGIO terapisinin kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yapılması değerlendirilmelidir.

Aşılama

Bir klinik çalışmada, teriflunomid ile tedavi edilen hastalar mevsimsel grip aşısına karşı uygun immun tepkileri ortaya çıkmış olup bu durum, bağışıklık artırıcı aşıya verilen tepkinin korunmasıyla tutarlıdır. Hastalar, sero koruma ile tutarlı olarak aşı sonrası antikor titrelerine ulaşmıştır. Neopatojenlere yönelik primer immun tepkisiyle ilgili olarak aşılarda etkililiği ve güvenliğine ilişkin herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Canlı atenüe aşılarda kullanımı enfeksiyon riski taşıyabilir ve bu nedenle bu kullanımdan kaçınılmalıdır.

İmmunosüpresif veya immunomodülatör terapiler

Leflunomid, teriflunomidin ana bileşiği olduğundan, teriflunomidin leflunomid ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

MS tedavisi için kullanılan antineoplastik veya immunosüpresif terapilerin birlikte uygulanması değerlendirilmemiştir. Teriflunomidin konkomitant olarak bir yıla kadar interferon beta veya glatiramer asetat ile uygulandığı güvenlik çalışmaları herhangi bir spesifik güvenlik endişesini ortaya çıkarmamıştır; ancak teriflunomid monoterapisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek advers reaksiyon oranı gözlenmiştir. Multipl sklerozun tedavisinde bu kombinasyonların uzun süreli güvenliliği belirlenmemiştir.

AUBAGIO'ya veya AUBAGIO'dan geçiş

Teriflunomidin interferon beta veya glatiramer asetat ile konkomitant olarak uygulanmasına ilişkin klinik verilere dayanarak, interferon beta veya glatiramer asetat sonrasında teriflunomide başlarken veya teriflunomid sonrasında interferon beta veya glatiramer asetata başlarken herhangi bir bekleme süresi gerekli değildir.

AUBAGIO'ya derhal başlanması durumunda natalizumabın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, natalizumabın kesilmesinden 2-3 ay sonraya kadar konkomitant maruziyet ve dolayısıyla konkomitant immun etkiler meydana gelebilir. Bu nedenle, hastalarda natalizumabdan AUBAGIO'ya geçerken dikkat edilmelidir.

Fingolimodun yarılanma ömrüne dayanarak, fingolimodun kesilmesinden sonra sirkülasyondan temizlenme için tedavisiz 6 haftalık bir süre ve lenfositlerin normal aralığa dönmesi için de 1 - 2 aylık bir süre gereklidir. Bu sürede AUBAGIO'ya başlanması fingolimoda konkomitant maruziyete neden olacaktır. Bu, immun sistemi üzerinde başka bir etkiye neden olabilir ve bu nedenle dikkat edilmelidir.

MS hastalarında, medyan $t_{1/2}$ 14 mg'lık tekrar dozları sonrasında yaklaşık 19 gündü. AUBAGIO tedavisinin durdurulmasına ilişkin bir karar verilmesi durumunda, 5 yarılanma ömrü aralığı sırasında (bazı hastalarda daha yüksek olmasına rağmen yaklaşık 3.5 ay), diğer terapilere başlanması AUBAGIO'ya konkomitant maruziyete neden olacaktır. Bu, immun sistemi üzerinde başka bir etkiye neden olabilir ve bu nedenle dikkat edilmelidir.

Laktoz

AUBAGIO tabletler laktoz içerdiğinden, galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetersizliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer maddelerin Teriflunomid üzerine farmakokinetik etkileşimleri

Teriflunomid için primer biyotransformasyon yolu hidroliz olup, oksidasyon ile minor bir yol söz konusudur.

Potent sitokrom P450 (CYP) ve taşıyıcı indükleyicileri: Bir CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A indükleyicisi ve P-glikoprotein [P-gp] ve meme kanseri direnç proteini [BCRP] gibi eflüks taşıyıcılarının indükleyicisi olan Rifampisin'in tekrarlı dozlarının (22 gün boyunca günde bir kez 600 mg) teriflunomid (70 mg tek doz) ile birlikte uygulanması, teriflunomid maruziyetinde yaklaşık %40 düşüşe neden olmuştur. Rifampisin ile karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve St. John's Wort gibi diğer bilinen potent CYP ve taşıyıcı indükleyicileri, teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Kolestiramin veya aktif kömür

Teriflunomid alan hastaların, kolestiramin veya aktif kömür ile tedavi edilmesi önerilmemektedir, çünkü hızlandırılmış eliminasyon istenmemesi durumunda bu tedavi, plazma konsantrasyonlarında hızlı ve anlamlı bir azalmaya neden olur. Mekanizmanın teriflunomidin enterohepatik geri çevirimi ve/veya gastrointestinal diyalizinin kesilmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Teriflunomid'in diğer maddeler üzerine farmakokinetik etkileşimleri

Teriflunomidin CYP2C8 substratı repaglinid üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozları sonrasında ortalama repaglinid C_{maks} ve EAA değerinde bir artış (sırasıyla 1.7 ve 2.4 kat) olmuştur; bu da teriflunomidin *in vivo* olarak CYP2C8'in inhibitörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle repaglinid, paklitaksel, pioglitazone veya rosiglitazone gibi CYP2C8 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler, teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli kullanılmalıdır.

Teriflunomidin oral kontraseptif 0.03 mg etinilestradiol ve 0.15 mg levonorgestrel üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozları sonrasında ortalama etinilestradiol C_{maks} ve EAA₀₋₂₄ 'ünde (sırasıyla 1.58 ve 1.54 kat) ve levonorgestrel C_{maks} ve EAA₀₋₂₄ 'ünde (sırasıyla 1.33 ve 1.41 kat) artış olmuştur. Teriflunomidin bu etkileşiminin, oral kontraseptif ilaçlarının etkililiğini advers olarak etkilemesi beklenmese de teriflunomid ile kullanılan oral kontraseptif ilaçlarının türü ve dozu göz önünde bulundurulmalıdır.

Teriflunomidin CYP1A2 substratı kafein üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozları kafeinin (CYP1A2 substratı) ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %18 ve %55 oranında düşürmüş olup; bu da teriflunomidin *in vivo* olarak CYP1A2'nin zayıf bir indükleyicisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle CYP1A2 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler (duloksetin, alosetron, teofilin ve tizanidin), teriflunomid bu ürünlerin etkililiğinin azalmasına neden olabileceğinden teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Teriflunomidin varfarin üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozlarının S-varfarinin farmakokinetikleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur; bu da teriflunomidin CYP2C9'un bir inhibitörü veya indükleyicisi olmadığını göstermektedir. Varfarinin tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında teriflunomid varfarin ile birlikte uygulandığında pik uluslararası normleştirilmiş oranda (INR) %25'lik bir düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle varfarin teriflunomid ile birlikte uygulandığında, yakın INR takibi ve izlemesi önerilmektedir.

Teriflunomidin organik anyon taşıyıcı 3 (OAT3) substratları üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozları sonrasında ortalama sefaklor C_{maks} ve EAA değerinde bir artış (sırasıyla 1.43 ve 1.54 kat) olmuştur; bu da teriflunomidin *in vivo* olarak OAT3'ün inhibitörü

olduğunu göstermektedir. Bu nedenle teriflunomidin sefaklor, benzilpenisilin, siprofloksasin, indometasin, ketoprofen, furosemid, simetidin, metotreksat, zidovudin gibi OAT3 substratları ile birlikte uygulanması durumunda dikkat edilmesi önerilmektedir.

Teriflunomidin BCRP ve/veya organik anyon taşıyıcı polipeptit B1 ve B3 (OATP1B1/B3) substratları üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozları sonrasında ortalama rosuvastatin C_{maks} ve EAA değerinde (sırasıyla 2.65 ve 2.51 kat) bir artış olmuştur. Ancak, plazma rosuvastatin maruziyetindeki bu artışın HMG-CoA redüktaz aktivitesi üzerinde görünür bir etkisi olmamıştır. Rosuvastatine yönelik olarak teriflunomid ile birlikte uygulanması için %50'lik bir doz azaltımı önerilmektedir. Diğer BCRP (örn., metotreksat, topotesan, sulfasalazin, daunorubisin, doksorubisin) ve özellikle HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olmak üzere OATP ailesi (örn. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampisin) substratları için, teriflunomidin konkomitant uygulaması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Hastalar, tıbbi ilaçlara aşırı maruz kalmaya ilişkin belirti ve semptomlara yönelik olarak yakından izlenmeli ve bu tıbbi ürünlerde doz azaltımı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, tedavi sırasında ve teriflunomid plazma düzeyleri 0.02 mg/l üzerinde olduğu sürece tedavi sonrasında etkili doğum kontrolü kullanmak zorundadır. Bu sürede, kadınlar tedaviyi uygulayan hekim ile doğum kontrolünü bırakma veya değiştirmeye ilişkin tüm planları tartışmalıdır.

Adet başlangıcında bir gecikme veya gebelikten şüphelenilmesine neden olan başka bir nedenin söz konusu olması durumunda hasta, gebelik testi için derhal hekimi bilgilendirmeli ve testin pozitif çıkması durumunda hekim ve hasta gebeliğe ilişkin riski tartışmalıdır. Aşağıda tanımlanan hızlandırılmış eliminasyon prosedürü ile ilk regl gecikmesinde teriflunomidin kan düzeyinin hızlıca düşürülmesi, fetüsteki riski düşürebilir.

Teriflunomid tedavisi alan ve gebe kalmak isteyen kadınlar için, ilaç kesilmelidir ve 0.02 mg/l'nin altında bir konsantrasyonu daha hızlı bir şekilde elde etmek üzere hızlandırılmış eliminasyon prosedürü önerilmektedir (aşağıya bakınız):

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün kullanılmaması durumunda, teriflunomid plazma düzeylerinin ortalama 8 ay boyunca 0.02 mg/l'nin üzerinde olması beklenebilir; ancak, bazı hastalarda 0.02 mg/l'nin altında plazma düzeylerine ulaşmak 2 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle, kadın gebe kalmaya çalışmadan önce teriflunomid plazma konsantrasyonları ölçülmelidir. Teriflunomid plazma konsantrasyonunun 0.02 mg/l'nin altında olduğu belirlendiğinde, plazma konsantrasyonu en az 14 günlük bir süre sonrasında tekrar belirlenmelidir. Her iki plazma konsantrasyonu da 0.02 mg/l'nin altındaysa, fetüse yönelik herhangi bir risk beklenmez.

Numune testine ilişkin daha ayrıntılı bilgi için lütfen Ruhsat Sahibi veya yerel temsilcisi ile irtibata geçin (Bkz. Bölüm 7).

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Teriflunomid tedavisinin bırakılmasından sonra:

- 11 gün boyunca günde 3 kez kolestiramin 8 g uygulanır, kolestiramin 8 g'ın iyi tolere edilmemesi durumunda günde üç kez kolestiramin 4 g kullanılabilir,
- alternatif olarak, 11 gün boyunca her 12 saatte bir 50 g aktif toz kömür uygulanır.

Ancak, hızlandırılmış eliminasyon prosedüründen sonra en az 14 günlük bir sürede 2 ayrı test ile doğrulama ve 0.02 mg/l'lik plazma düzeyinin ilk ortaya çıkışı ve fertilizasyon arasında bir buçuk aylık bir bekleme süresi gereklidir.

Hem kolestiramin hem de aktif toz kömür, östrojenlerin ve progestojenin Emilimini etkileyebilir; öyle ki kolestiramin veya aktif toz kömür ile hızlandırılmış eliminasyon prosedürü sırasında oral kontraseptifler ile güvenilir doğum kontrol garanti olmayabilir. Alternatif kontraseptif yöntemlerin kullanımı önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Teriflunomidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Teriflunomid, gebelik sırasında uygulandığında ciddi doğum kusurlarına neden olabilir. Teriflunomid, gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Erkeklerde kullanımı

Teriflunomid tedavisi ile erkek aracılı embriyo-fetüs toksisitesi düşük olarak düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Teriflunomid anne sütünde AUBAGIO'nun terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

AUBAGIO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmaların sonuçları, fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara ilişkin yeterince veri olmamasına rağmen, erkek ve kadın fertilitesi üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AUBAGIO araç ve makine kullanımı üzerinde hiç etkiye sahip değildir ya da önemsiz bir etkiye sahiptir.

Ana bileşik olan leflunomid ile rapor edilen baş dönmesi gibi advers reaksiyonların söz konusu olması durumunda, hastanın konsantre olma ve düzgün tepki verme yetisi zarar görmüş olabilir. Bu durumda hastalar araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tekrarlayan multipl sklerozu (Tekrarlayan Multipl Skleroz, RMS) olan hastalarda iki plasebo kontrollü çalışmada (teriflunomid 7 mg ve teriflunomid 14 mg için sırasıyla 429 ve 415 hasta) ve bir aktif karşılaştırma çalışmasında (her bir teriflunomid tedavi grubunda 110 hasta) medyan 2 yıllık bir süre boyunca günde bir kez olmak üzere toplam 1064 hasta (539 kişi teriflunomid 7 mg, 525 kişi teriflunomid 14 mg) teriflunomide maruz bırakılmıştır.

Teriflunomid, leflunomidin ana metabolitidir. MS hastalarına teriflunomid reçete ederken, leflunomidin romatoid artrit veya psoriatik artritli olan hastalardaki güvenlik profilini göz önünde bulundurmak uygun olabilir.

Plasebo kontrollü toplu analiz, Tekrarlayan Multipl Sklerozu olan ve günde bir kez teriflunomid ile tedavi edilen 844 hastaya dayanmaktadır. Bu güvenlik popülasyonu dahilinde, teriflunomid ile tedavi edilen hastalarda en yaygın olarak rapor edilen advers reaksiyonlar şunlardır: grip, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, parestezi, diyare, ALT'de artış, bulantı ve alopesi. Genel olarak diyare, bulantı ve alopesi hafif ile orta derece arasında ve geçicidir ve seyrek olarak tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

Advers reaksiyonların tablosu listesi

Plasebo kontrollü çalışmalarda AUBAGIO ile rapor edilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir. Sıklıklar aşağıdaki düzen kullanılarak tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$ 'e); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar (bkz. bölüm 4.4)	Grip, Üst solunum yolu enfeksiyonu, İdrar yolu enfeksiyonu	Bronşit, Sinüzit, Faranjit, Sistit, Viral gastroenterit, Oral herpes, Diş enfeksiyonu, Larenjit, Ayak mantarı			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni (bkz. bölüm 4.4)	Anemi, Hafif trombositopeni (platelet $< 100G/l$)		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hafif alerjik reaksiyonlar			
Psikiyatrik hastalıkları		Anksiyete			
Sinir sistemi hastalıkları	Parestezi	Siyatik, Karpal tünel sendromu, Aşırı duyarlılık (hiperestezi), Nevralji, Periferik nöropati			
Vasküler hastalıkları		Hipertansiyon (bkz. bölüm 4.4)			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları					İnterstisyel akciğer hastalığı*
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare, Bulantı	Kusma, Diş ağrısı			Pankreatit*

Sistem organ sınıfı	Oran (%)	Oran (%)	Oran (%)	Oran (%)	Oran (%)
Deri ve deri alt doku hastalıkları	Alopesi	Döküntü, Akne			
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı, Miyalji			
Böbrek ve idrar hastalıkları		Polaküri			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menoraji			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı			
Araştırmalar	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı (bkz. bölüm 4.4)	Gamma glutamil transferaz (GGT) artışı (bkz. bölüm 4.4), aspartat aminotransferaz artışı (bkz. bölüm 4.4), kilo kaybı, nötrofil sayısında azalma (bkz. bölüm 4.4), Akyuvar sayısında azalma (bkz. bölüm 4.4)			
Yaralanma ve zehirlenme		Post-travmatik ağrı			

* Yalnızca leflunomid verilerine dayanarak

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Alopesi

Alopesi; plasebo ile tedavi edilen hastalarda %4.3 ile karşılaştırıldığında 14 mg teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %15.2'sinde saç dokusu değişikliği ile bağlı veya bağlı olmaksızın saç incelmesi, azalan saç yoğunluğu, saç kaybı olarak rapor edilmiştir. Çoğu vaka, saç derisi üzerinde dağılmış veya genel olarak tanımlanmıştır (rapor edilen tam saç kaybı yoktur) ve çoğunlukla ilk 6 ay ineydana gelmiş olup teriflunomid 14 mg ile tedavi edilen 63 hastanın 57'sinde (%90) sorun çözülmüştür. Saç dökülmesi nedeniyle tedavinin kesilmesi, plasebo grubunda %0 iken 14 mg teriflunomid grubunda %1.4'tü.

Hepatik etkiler

Plasebo kontrollü çalışmalarda aşağıdakiler saptanmıştır:

Taban çizgisi durumuna göre ALT artışı (laboratuvar verilerine dayanarak) - Plasebo kontrollü çalışmalarda güvenlik popülasyonu

	plasebo (N=420)	Teriflunomid 14 mg (N=413)
>1 - ≤3 ULN	124/420 (%29.5)	205/413 (%49.6)
>3 - ≤5 ULN	15/420 (%3.6)	16/413 (%3.9)
>3 ULN	26/420 (%6.2)	25/413 (%6.1)
>5 ULN	11/420 (%2.6)	9/413 (%2.2)
>10 ULN	6/420 (%1.4)	4/413 (%1.0)
>5 - ≤20 ULN	9/420 (%2.1)	7/413 (%1.7)
>20 ULN	2/420 (%0.5)	2/413 (%0.5)
ALT >3 ULN ve TBILI >2 ULN	1	1

Transaminazda hafif artışlar, ULN'nin 3 katının altında veya 3 katına eşit ALT, plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomidle tedavi edilen gruplarda en sık görülen durumlardır. ULN'nin 3 katının üzerindeki veya daha yüksek artışların sıklığı, tedavi grupları arasında dengelenmiştir. Transaminazdaki bu artışlar çoğunlukla tedavinin ilk 6 ayında meydana gelmiştir ve tedavinin sona ermesinden sonra tersine çevrilebilir. İyileşme süresi ay ve yıl arasında değişmiştir.

Kan basıncı etkileri

Plasebo kontrollü çalışmalarda aşağıdakiler belirlenmiştir:

- plasebo alan %17.8 ile karşılaştırıldığında 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %18.6'sında sistolik kan basıncı > 140 mm Hg'yd.
- plasebo alan %2.6 ile karşılaştırıldığında 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %4.1'inde sistolik kan basıncı > 160 mm Hg'yd.
- plasebo alan %17.1 ile karşılaştırıldığında 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %20.3'ünde diastolik kan basıncı > 90 mm Hg'yd.

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo (%2.1) ile karşılaştırıldığında teriflunomid 14 mg (%2.2) ile ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmemiştir. Her bir grubun %0.2'sinde ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır.

Hematolojik etkiler

AUBAGIO ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda beyaz kan hücresi (WBC) sayımını (taban çizgisi düzeyinden <%15, temel olarak nötrofil ve lenfosit düşüşü) etkileyen ortalama bir düşüş gözlenmiş olup bazı hastalarda daha büyük bir düşüş gözlenmiştir. Ortalama sayımda taban çizgisinden düşüş ilk 6 haftada meydana gelmiş, ardından tedavi sırasında stabilize olmuştur, ancak düşük düzeylerde (taban çizgisinden %15'lik düşüşten düşük). Alyuvar hücresi (RBC) (<%2) ve platelet sayımları (<%10) üzerindeki etkisi daha az belirgindir.

Periferik nöropati

Plasebo kontrollü çalışmalarda polinöropati ve mononöropati (örn., karpal tünel sendromu) dahil olmak üzere periferik nöropati, teriflunomid alan hastalarda plasebo alan hastalardan daha sık rapor edilmiştir. Pivotal, plasebo kontrollü çalışmalarda, sinir iletimi çalışmaları ile doğrulanan periferik nöropati insidansı, 14 mg teriflunomid alan hastalarda %2.2 iken (685 hastadan 15'inde), plasebo alan hastalarda %0.6 (708 hastadan 4'ünde) olmuştur. Periferik

nöropati olan 7 ve teriflunomid 14 mg alan 4 hastada tedavi kesilmiştir. Bu hastalardan 2'sinde tedavinin kesilmesinden sonra iyileşme rapor edilmiştir.

İyi huylu, kötü huylu ve belirlenmeyen tümörler (kistler ve polipler dahil)

Klinik deney deneyiminde teriflunomid ile yüksek malignite riski görülmemektedir. Özellikle lenfoproliferatif bozukluklar olmak üzere malignite riski, bağışıklık sistemini etkileyen bazı diğer ajanların kullanımıyla artmaktadır (sınıf etkisi).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

İnsanlarda teriflunomid doz aşımı veya intoksikasyonu ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Günde 70 mg teriflunomid, sağlıklı deneklere 14 güne kadar uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar, MS hastalarında teriflunomidin güvenlik profili ile tutarlıydı.

Yönetim

İlgili doz aşımı veya toksisite durumunda eliminasyonu hızlandırmak için kolestiramin veya aktif kömür önerilmektedir. Önerilen eliminasyon prosedürü, 11 gün boyunca günde üç kez kolestiramin 8 g'dır. Bunun iyi tolere edilmemesi durumunda, 11 gün boyunca günde üç kez kolestiramin 4 g kullanılabilir. Alternatif olarak kolestiraminin bulunmaması durumunda, 11 gün boyunca günde iki kez aktif kömür 50 g da kullanılabilir. Ayrıca, tolerabilite nedenlerinden dolayı gerekli olması durumunda, kolestiramin veya aktif kömürün ardışık günlerde verilmesi gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immunosüpresanlar

ATC Kodu: L04AA31

Etki mekanizması

Teriflunomid, antienflamatuar özelliklere sahip olan ve baştan primidin sentezi için gerekli olan mitokondriyal enzim dihidroorotat dehidrogenazını (DHO-DH) selektif ve tersine çevrilebilir olarak inhibe eden immunomodülatör bir ajandır. Sonuç olarak, genişlemek için primidin baştan sentezine ihtiyaç duyan bölünen hücrelerin çoğalmasını azaltmaktadır. Teriflunomidin MS'te terapötik etkisini gösterdiği tam mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, lenfositlerin azalan sayısının aracılığıyla sağlanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Bağışıklık sistemi

Kandaki bağışıklık hücresi sayıları üzerindeki etkisi: Plasebo kontrollü çalışmalarda günde bir kez teriflunomid 14 mg, $0.3 \times 10^9/l$ 'den az olmak üzere lenfosit sayımında düşüşe neden olmuştur, söz konusu düşüş tedavinin ilk 3 ayında meydana gelmiş ve düzeyler tedavi sonuna kadar sürdürülmüştür.

QT aralığını uzatma potansiyeli

Sağlıklı deneklerde gerçekleştirilen plasebo kontrollü kapsamlı QT çalışmasında, ortalama kararlı durum konsantrasyonlarındaki teriflunomid, plasebo ile karşılaştırıldığında QTcF aralığını uzatmaya ilişkin herhangi bir potansiyel göstermemiştir: teriflunomid ve plasebo arasındaki en büyük zaman eşleşmeli ortalama fark, 3.45 ms olup, %90 CI'nın üst sınırı 6.45 ms'ti.

Renal tubuler fonksiyonları üzerindeki etkisi

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomid ile tedavi edilen hastalarda serum ürik asitte %20 ila %30 aralığında ortalama düşüşler gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomid grubunda serum fosforustaki ortalama düşüş %10 civarındaydı. Bu etkilerin, renal tubuler atılmadaki artışla ilgili olduğu ve glomerüler fonksiyonlardaki değişiklikler ilgili olmadığı düşünülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

AUBAGIO'nun etkisi, RMS'li hastalarda günde bir kez teriflunomid 7 mg ve 14 mg dozlarını değerlendiren iki plasebo kontrollü çalışma olan TEMSO ve TOWER çalışmasında gösterilmiştir.

RMS'li toplam 1088 hasta, TEMSO'da 108 haftalık bir süre ile 7 mg (n=366) veya 14 mg (n=359) teriflunomid veya plasebo (n=363) almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalara kesin MS tanısı (McDonald kriterlerine (2001) dayanarak) konmuş, tüm hastalar ilerleme ile veya ilerleme olmaksızın tekrarlayan klinik seyir göstermiş ve deney öncesi yılda en az bir tekrarlama (relaps) veya deney öncesi 2 yılda en az 2 relaps yaşamıştır. Girişte hastalar ≤ 5.5 'lik Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı almışlardır.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 37.9'dur. Hastaların çoğunluğunda relaps remitting multipl skleroz (%91.5) vardır, ancak hastaların bir alt grubunda sekonder progresif (%4.7) veya progresif tekrarlayan multipl skleroz (%3.9) vardır. Çalışmaya dahil edilmeden önceki yıldaki ortalama relaps sayısı, 1.4 olup, hastaların %36.2'sinde taban çizgisinde gadolinyum tutan lezyonlar vardı. Taban çizgisindeki medyan EDSS puanı 2.50'ydı. 249 hasta (%22.9) taban çizgisinde > 3.5 EDSS puanı almıştır. İlk semptomdan itibaren hastalığın ortalama süresi 8,7 yıldır. Hastaların çoğu (%73) çalışmaya girmeden önceki 2 yıl boyunca hastalık modifiye edici terapi almamıştır. Çalışma sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

RMS'li toplam 1169 hasta, TOWER'da son hastanın randomize edilmesinden sonra 48. haftada biten değişken tedavi süresi için 7 mg (n=408) veya 14 mg (n=372) teriflunomid veya plasebo (n=389) almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalara kesin MS tanısı (McDonald kriterlerine (2005) dayanarak) konmuş, tüm hastalar ilerleme ile veya ilerleme olmaksızın tekrarlayan klinik seyir göstermiş ve deney öncesi yılda en az bir relaps veya deney öncesi 2 yılda en az 2 relaps yaşamıştır. Girişte hastalar ≤ 5.5 'lik Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı almışlardır.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 37.9'dur. Hastaların çoğunluğunda relaps remitting multipl skleroz (%97.5) vardır, ancak hastaların bir alt grubunda sekonder progresif (%0.8) veya progresif tekrarlayan multipl skleroz (%1.7) vardır. Çalışmaya dahil edilmeden önceki

yıl içinde ortalama relaps sayısı 1.4'tü. Taban çizgisindeki gadolinyum tutan lezyonlar: veri yok. Taban çizgisindeki medyan EDSS puanı 2.50'ydi. 298 hasta (%25.5) taban çizgisinde > 3.5 EDSS puanı almıştır. İlk semptomdan itibaren hastalığın ortalama süresi 8.0 yıldır. Hastaların çoğu (%67.2) çalışmaya girmeden önceki 2 yıl boyunca hastalık modifiye edici terapi almamıştır. Çalışma sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 - Temel Sonuçlar (onaylı doz için, ITT popülasyonu)

	TEMESO çalışması		TOWER çalışması	
	Teriflunomid 14 mg	Plasebo	Teriflunomid 14 mg	Plasebo
N	358	363	370	388
Klinik Sonuçlar				
Yıllık relaps oranı	0.37	0.54	0.32	0.50
<i>Risk farkı (CI₉₅)</i>	-0.17 (-0.26, -0.08)***		-0.18 (-0.27, -0.09)****	
Relaps olmayan hafta 108	%56.5	%45.6	%57.1	%46.8
Tehlike oranı (CI ₉₅)	0.72, (0.58, 0.89)**		0.63, (0.50, 0.79)****	
3 aylık Sürekli Özürlülük İlerlemesi	%20.2	%27.3	%15.8	%19.7
hafta 108				
<i>Tehlike oranı (CI₉₅)</i>	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
6 aylık Sürekli Özürlülük İlerlemesi	%13.8	%18.7	%11.7	%11.9
hafta 108				
<i>Tehlike oranı (CI₉₅)</i>	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
MR dönüm noktaları				
BOD'deki değişiklik	0.72	2.21		
hafta 108 ⁽¹⁾				
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik</i>	%67**			
108. haftada Gd tutan lezyonların ortalama sayısı	0.38	1.18	Ölçülmedi	
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik (CI₉₅)</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****			
Tek aktif lezyonların sayısı /tarama	0.75	2.46		
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik (CI₉₅)</i>	%69, (%59; %77)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 plasebo ile karşılaştırıldığında

(1) BOD: hastalık yükü: ml'de toplam lezyon hacmi (T2 ve T1 hipointens)

Yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalardaki etki:

TEMESO'da yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta alt grubunda (n= 127), relapslarda ve 3 aylık sürekli özürlülük ilerlemesi üzerinde tutarlı tedavi etkisi gözlenmiştir. Çalışmanın tasarımı nedeniyle, yüksek hastalık aktivitesi bir yıl içerisinde 2 veya daha fazla relaps ve beyin MR'ında bir veya daha fazla Gd tutan lezyon olarak tanımlanmıştır. MR verisi elde edilmediğinden TOWER'da benzer alt grup analizi yapılmamıştır.

Tam ve yeterli bir beta interferon seyrine (normalde en az bir yıllık tedavi) yanıt veremeyen, terapideyken önceki yılda en az bir relaps geçirmiş olan ve kafatası MR'ında en az 9 T2 hiperintens lezyona veya en az 1 Gd tutan lezyona sahip olan hastalarda veya önceki 2 yıl ile karşılaştırıldığında önceki yılda değişmeyen veya artan relaps hızına sahip olan hastalarda veri mevcut değildir.

Teriflunomidin etkililiği, en az 48 haftalık tedavi süresinde (en fazla 114 hafta) 324 randomize hasta ile yapılan bir çalışmada (TENERE), subkütan interferon beta-1a'nın (önerilen haftada üç kez 44 µg dozunda) etkililiğiyle karşılaştırılmıştır. Başarısızlık riski (doğrulanmış relaps veya tedaviyi kalıcı olarak bırakma, hangisi daha önce olursa), primer dönüm noktasıydı. Teriflunomid 14 mg grubunda tedavinin kalıcı olarak bırakıldığı hasta sayısı 111 kişi arasından 22 kişi (%19.8) olup, nedenleri advers olaylar (%10.8), etki eksikliği (%3.6), diğer neden (%4.5) ve takip kaybıdır (%0.9). İnterferon beta-1a grubunda tedavinin kalıcı olarak bırakıldığı hasta sayısı 104 kişi arasından 30 kişi (%28.8) olup, nedenleri advers olaylar (%21.2), etki eksikliği (%1.9), diğer neden (%4.8) ve takip protokole zayıf uygunluktur (%1). Teriflunomid 14 mg/gün, primer dönüm noktasında interferon beta-1a'dan daha üstün değildi: Kaplan-Meier metodu kullanılarak 96 haftada tedavi başarısızlığına sahip hastaların tahmin edilen yüzdesi %41.1'e karşı %44.4'tü (teriflunomid 14 mg'a karşı interferon beta-1a grubu, p=0.595).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, multipl sklerozun tedavisinde doğumdan 10 yaşına kadar olan çocuklarda AUBAGIO ile yapılan çalışmaların sonuçlarını ibraz etme yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Kurumu, multipl sklerozda pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt kümesinde AUBAGIO ile yapılan çalışmaların sonuçlarını ibraz etme yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşma medyan süresi, yüksek biyoyararlanım ile teriflunomidin tekrar oral uygulamasını takiben doz sonrası 1 ila 4 saattir (yaklaşık %100).

Gıdanın teriflunomid farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak ilgili bir etkisi yoktur.

Sağlıklı gönüllü ve MS hastalarından elde edilen veriler kullanılarak popülasyon farmakokinetik (PopPK) analizinden hesaplanan ortalama tahmin edilen farmakokinetik parametrelerinden kararlı durum konsantrasyonuna yavaş bir yaklaşım söz konusudur (diğer bir deyişle %95 kararlı hal konsantrasyonlarını elde etmek üzere yaklaşık 100 gün (3.5 ay)) ve hesaplanan EAA birikim oranı yaklaşık 34 kattır.

Dağılım:

Teriflunomid muhtemelen albumin olmak üzere geniş ölçüde plazma proteinine bağlanır (>%99) ve temel olarak plazmada dağılır. Dağılım hacmi tek intravenöz (IV) uygulama sonrasında 11 L'dir. Ancak, sıçanlarda kapsamlı organ dağılımı gözlemlendiğinden bu, büyük bir olasılıkla eksik yapılmış bir tahmindir.

Biyotransformasyon:

Teriflunomid orta derecede metabolize edilir ve plazmada saptanan tek bileşendir. Teriflunomid için primer biyotransformasyon yolu hidroliz olup, oksidasyon ile minor bir yol söz konusudur. Sekonder yollar oksidasyonu, N-asetilasyonu ve sülfat bağlanımıdır.

Eliminasyon:

Teriflunomid, ağırlıklı olarak safra yoluyla değişmemiş tıbbi ürün olarak ve çoğunluklu olarak ise direkt salgılama ile mide bağırsak kanalından atılmaktadır. Teriflunomid, direkt salgılamada bulunabilen BCRP akış taşıyıcısının bir substratıdır. 21 gün boyunca uygulanan dozun %60.1'i feçes (%37.5) ve üre (%22.6) yoluyla atılmaktadır. Kolestiramin ile yapılan hızlı eliminasyon prosedürü sonrasında ayrıca %23.1'i geri kazanılmıştır (çoğunlukla feçeste). Sağlıklı gönüllüler ve MS hastalarında PopPK modeli kullanılarak teriflunomidin farmakokinetik parametrelerinin ayrı tahminine dayanarak, 14 mg'lık tekrar dozu sonrasında medyan $t_{1/2}$ yaklaşık 19 gündü. Tek IV uygulaması sonrasında, teriflunomidin toplam vücut klirensi 30.5 ml/sa'dır.

Hızlandırılmış Eliminasyon Prosedürü: Kolestiramin ve aktif kömür

Teriflunomidin dolaşımdan atılması, muhtemelen bağırsak düzeyinde yeniden emilim proseslerini kesintiye uğratarak kolestiramin veya aktif kömür uygulanması yoluyla hızlandırılabilir. Teriflunomid tedavisinin kesilmesinden sonra günde üç kez 8 g kolestiramin, günde üç kez 4 g kolestiramin veya günde iki kez 50 g aktif kömür ile teriflunomid eliminasyonunun hızlandırılmasına yönelik 11 günlük prosedür sırasında ölçülen teriflunomid konsantrasyonları, bu rejimlerin teriflunomid eliminasyonunu hızlandırma konusunda etkili olduğunu, teriflunomid plazma konsantrasyonlarında %98'den fazla düşüşe neden olduğunu ve kolestiraminin kömürden hızlı olduğunu göstermiştir. Teriflunomidin kesilmesinden ve günde üç kez 8 g kolestiramin uygulanmasından sonra, teriflunomid plazma konsantrasyonu 1. günün sonunda %52, 3. günün sonunda %91, 7. günün sonunda %99.2 ve 11. günün tamamlanmasında ise %99.9 azalmıştır. 3 eliminasyon prosedürü arasında yapılacak seçim, hastanın tolerabilitesine bağlıdır. Günde üç kez kolestiramin 8 g'ın iyi tolere edilmemesi durumunda, günde üç kez kolestiramin 4 g kullanılabilir. Alternatif olarak aktif kömür de kullanılabilir (teriflunomid plazma konsantrasyonunu hızlı bir şekilde düşürmek gerekmiyorsa, 11 günün ardışık olmasına gerek yoktur).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sistemik maruziyet, teriflunomidin 7 mg'dan 14 mg'a oral uygulama sonrasında doza oranlı bir şekilde artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Cinsiyet, Geriyatrik, Pediatrik hastalar

PopPK analizine dayanarak sağlıklı denekler ve MS hastalarında çeşitli içsel değişkenlik kaynakları belirlemiştir: yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, ırk ve albumin ile bilirubin düzeyleri. Ancak etkileri sınırlı kalmıştır (\leq %31).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği, teriflunomidin farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu nedenle hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak teriflunomid, ciddi karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği, teriflunomidin farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu nedenle hafif, orta ve ciddi derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Teriflunomidin fare, sıçan ve köpeklere sırasıyla 3, 6 ve 12 aya kadar tekrar doz uygulaması, majör toksisite hedeflerinin kemik iliği, lenfoid organlar, ağız boşluğu/mide bağırsak yolu, üreme organları ve pankreas olduğunu göstermiştir. Ayrıca alyuvar hücreleri üzerinde oksidatif etkiye ilişkin kanıt gözlenmiştir. Anemi, düşük platelet sayımları ile lökopeni, lenfopeni ve sekonder enfeksiyonlar dahil olmak üzere bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler, kemik iliği ve/veya lenfoid organlar üzerindeki etkilerle ilgiliydi. Etkilerin çoğunluğu, bileşiğin temel etki şeklini yansıtmaktadır (bölünen hücrelerin inhibisyonu). Hayvanlar, teriflunomidin farmakolojisine ve dolayısıyla toksisitesine insanlardan duyarlıdır. Sonuç olarak hayvanlardaki toksisite, insan terapötik düzeylerine eşdeğer veya bu düzeylerden düşük olarak bulunmuştur.

Teriflunomid *in vitro* olarak mutajenik veya *in vivo* olarak klastojenik değildir. *In vitro* olarak gözlemlenen klastojenisitenin DHO-DH inhibisyonunun farmakolojisinden kaynaklanan nükleotid havuz dengesizliğiyle ilgili dolaylı bir etki olduğu düşünülmektedir. Minor metabolit TFMA (4-triflorometilanilin) *in vivo* olarak değil *in vitro* olarak mutajenisite ve klastojenisiteye neden olmuştur.

Sıçan ve farelerde kanserojenlik kanıtı gözlenmemiştir.

Teriflunomidin düşük sperm sayısı dahil olmak üzere erkek üreme organları üzerindeki advers etkilerine rağmen sıçanlarda fertilitate etkilenmemiştir. Tedavi edilmemiş dişi sıçanlarla çiftleşmeden önce teriflunomid uygulanan erkek sıçanların yavrularında eksternal sakatlıklar görülmemiştir. Teriflunomid, insan terapötik aralığındaki dozlarda sıçan ve tavşanlarda embriyotoksik ve teratojeniktir. Teriflunomid gebelik ve laktasyon sırasında gebe sıçanlara uygulandığında yavru üzerinde de advers etkiler görülmüştür. Teriflunomid tedavisi ile erkek aracılı embriyo-fetüs toksisitesi düşük olarak düşünülmektedir. Tedavi edilen hastanın semeni aracılığıyla tahmin edilen dişi plazma maruziyetinin, 14 mg oral teriflunomid sonrasında plazma maruziyetinden 100 kat düşük olması beklenmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

laktoz monohidrat
mısır nişastası
mikrokristalin selüloz
sodyum nişasta glikolat (Tip A)
hidroksipropilselüloz
magnezyum stearat
hipromelloz
titanyum dioksit (E171)
talk
makrogol 8000

indigo karmin alüminyum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Cüzdanlara (28 film kaplı tablet) konulan ve 28 film kaplı tablet içeren kartonlar halinde paketlenen alüminyum-alüminyum blisterler.
Her bir cüzdan koruyucu bir kılıfa konmuştur.

6.6. İmhaaya yönelik özel tedbirler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193
Levent-Şişli
İstanbul
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2014/322

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.04.2014
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-